FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1963 No 61

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

NERSON Gilbert Jérôme

né à Strasbourg (Bas-Rhin) le 14 novembre 1932

Externe des Hôpitaux de Strasbourg

Hyperthyroïdisme et grossesse

Président: Mr. J. STAHL, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen Honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAG
Anatomie Normale	KORITKE
Chimie Biologique	WEILL J.D.

- MAITRE DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
CHAMBON
CHAMBRON
ISCH
KIRN
LAVILLAUREIS
SCHAFF
SCHNEEGANS
WARTER P.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANK
FINCKER
GANDAR
GRENIER
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MEHL
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., TISSIER, MUGLER A., SINGER, MATHIS, Mme MAYER S.,MOISE.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS :

qu'ils trouvent ici un gage de mon affection et de ma gratitude. Je dois à leur abnégation d'avoir pu suivre la voie que je m'étais tracée.

A MA FEMME

en témoignage de ma très profonde tendresse. Sa présence et ses encouragements incessants me sont une aide infiniment précieuse.

A MES ENFANTS

A MES BEAUX - PARENTS

qui m'ont toujours accueilli comme leur fils.

A MA TANTE

qui par sa grande bonté me fut toujours d'un précieux soutien.

A MON AMI, G. JOSSOT, Interne des Hôpitaux

avec qui j'ai partagé les premières joies et les premières peines de la vie médicale.

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552711_0024

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. S T A H L

Professeur de Clinique Médicale

qui a bien voulu nous accepter dans son service. Nous devons à ses qualités humaines et à sa large expérience de Clinicien une grande part de notre formation médicale.

Que ce travail qu'il a bien voulu nous confier et qui n'a pu être réalisé que grâce à ses conseils soit le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur F. STEPHAN
Professeur de Pathologie générale et expérimentale

nous lui devons une profonde reconnaissance pour l'intérêt constant et la grande bienveillance qu'il a toujours manifestés à notre égard.

A Messieurs les Professeurs Agrégés

M. DORNER
FINCKER

pour les précieux conseils qu'ils nous ont prodigués et les nombreuses marques de sympathie qu'ils nous ont témoignées.

A Monsieur le Professeur H. METZGER

Professeur de Thérapeutique

En gage de l'intérêt qu'il nous a toujours porté et des conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. SCHNEEGANS

Directeur de l'Institut de Puériculture

Pour son enseignement fécond et les avis éclairés qu'il nous a prodigués avec la plus grande bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici nos remerciements de nous avoir accepté dans son service et l'expression de notre profonde gratitude.

A Messieurs les Professeurs Agrégés BOCKEL et JAHN.

A nos Maitres de la Faculté de Médecine de STRASBOURG.

A Monsieur le Docteur A. ROHMER,
Médecin des Hôpitaux

en témoignage de ma respectueuse sympathie.

A Messieurs les Docteurs P. REVILLE et M. MILLER

qui ont bien voulu nous accorder leur amitié et nous aider de leurs conseils; leur soutien fut indispensable à notre formation médicale et à l'élaboration de ce travail.

A nos Amis des Cliniques Médicale B et Chirurgicale B et de l'Institut de Puériculture.

HYPERTHYROIDISME ET GROSSESSE

INTRODUCTION

Dans le traitement de la thyréotoxicose nous disposons actuellement de trois procédés thérapeutiques efficaces : la thyroïdectomie subtotale après préparation par les antithyroïdiens de synthèse associés à l'iode ; le traitement uniquement médical par ces mêmes antithyroïdiens et enfin l' iode radioactif, qui a remplacé avantageusement la radiothérapie externe.

Les indications cliniques de ces thérapeutiques varieront selon chaque cas particulier ; c'est ainsi que l'âge, l'état cardiovasculaire et quelquefois même les préférences du malade orienteront notre choix.

La survenue d'une grossesse chez une malade hyperthyroïdienne est une autre circonstance susceptible de poser, du point de vue thérapeutique ses problèmes particuliers dont nous nous proposons d'étudier les modalités à propos de 8 observations recueillies au cours des dernières années à la Clinique Médicale B.

Nous rapporterons d'abord ces 8 cas d'hyperthyroïdie associés à une grossesse . Nous confronterons ensuite les renseignements recueillis à leur sujet avec les données de la littérature . Ces observations nous permettront de discuter la fréquence de l'association hyperthyroïdie et grossesse et les conséquences d'une telle interaction sur l'hyperthyroïdisme et sur la grossesse.Nous nous attacherons plus spécialement à l'évaluation du pronostic foetal et maternel qui dictera souvent notre attitude thérapeutique.

II) OBSERVATIONS CLINIQUES AVEC LES CONCLUSIONS QUI S'EN DEGAGENT

Cas 1

Madame GER... GITTE, 24 ans, se plaint en 1931 de palpitations, de dyspnée et d'une nervosité croissante. En décembre 1932, elle est gênée dans son travail de couturière par un important tremblement des doigts, elle maigrit notablement et présente de l'exophtalmie.

Cette malade est admise au service le 21 décembre 1933 au 7° mois d'une première grossesse. Son état général est bien conservé, mais elle présente une tachycardie à 120 pulsations par minute et son métabolisme de base est de + 28 %. Le diagnostic d'hyperthyroïdie ne fait pas de doute. Un traitement radiothérapique entrepris aussitôt est mal supporté ; dès les premières applications apparaissent une laryngite fort gênante et une agitation considérable.

Le 2 janvier 1934, le métabolisme de base est toujours élevé à + 34,5 % la tachycardie persiste. Le 9 janvier 1934, la radiothérapie doit être arrêtée. Trois semaines plus tard le métabolisme de base est toujours à + 35 %.

Madame G... quitte le service le 27 janvier 1934, subjectivement très améliorée malgré une perte de poids de 3 kgs durant son hospitalisation et un métabolisme de base encore élevé à + 30 %. Par la suite l'état demeure stationnaire :

- Métabolisme de base du 10.2 : + 32 %
- Métabolisme de base du 15.3 : + 32,5 %

Quinze jours après ce dernier examen, la malade accouche normalement d'un enfant apparemment sain.

Il s'agit en résumé d'une thyréotoxicose, évoluant depuis plus de deux ans, traitée durant le 7° mois d'une grossesse par quelques séances de radiothérapie.

L'accouchement s'est déroulé normalement malgré un contrôle imparfait de l'hyperthyroïdie.

Ce cas nous montre qu'une hyperthyroïdie peut permettre une grossesse et un accouchement sans complications, toutefois cette hyperthyroïdie n'a jamais été très grave.

Cas 2

Madame WEB... Madeleine, 29 ans, est goîtreuse depuis son enfance. En 1928, elle accouche d'un enfant mort-né. Elle est admise au service le 25 mai 1939 pour thyréotoxicose et hypertension artérielle. Cette malade est au 8° mois d'une grossesse ayant jusqu'alors évolué normalement. A l'examen, on note un bon état général, une hyperplasie diffuse du corps thyroïde, une tachycardie à 95 pulsations par minute, un fin tremblement des extrêmités, une tension artérielle de 160/120 ; il n'y a pas d'exophtalmie.

Le métabolisme de base est :

- Le [illegible] : [illegible] + 39 %
- Le 1.6 : N + 31 %
- Le 2.6 : N + 54 %

Compte tenu de l'augmentation physiologique du métabolisme de base en fin de grossesse, cette malade tant cliniquement que biologiquement, ne paraît pas présenter une hyperthyroïdie très grave ; elle ne reçoit qu'une médication sédative sous forme de gardénal. Le 3 juin elle réintègre son domicile et 8 jours après elle accouche d'un enfant normal et apparemment sain.

Le 24 juillet, Madame W... est réadmise au service. Cliniquement la thyréotoxicose est identique à ce qu'elle était lors de l'hospitalisation précédente. Le métabolisme de base est de + 35 %. Un traitement au gardénal et au lugol est institué à partir du 28.7 L'état de la malade s'améliore assez rapidement. Son métabolisme de base s'abaisse à + 21,5 %. Elle quitte alors l'hôpital refusant la thyroïdectomie subtotale qui lui était proposée.

En conclusion, il s'agit d'une jeune femme porteuse d'un goître devenu toxique au cours du dernier tiers d'une grossesse. Comme seule thérapeutique elle reçut des sédatifs à base de gardénal. Ce cas montre que l'hyperfonctionnement thyroïdien peut être consécutif à la gravité, mais qu'il ne comporte pas nécessairement de complications ni pour la mère, ni pour l'enfant.

Cas 3

Madame SCH... Marie, 36 ans, est mère de quatre enfants bien portants. En janvier 1938, elle accuse des tiraillements au niveau du cou ; durant l'été elle se plaint de palpitations fréquentes et sa nervosité devient extrême ; en novembre, son médecin diagnostique une thyréotoxicose et constate un métabolisme basal élevé + 60 %. Un traitement radiothérapique ambulatoire est alors institué. C'est à ce moment que la malade présente une cinquième grossesse. Le 31 janvier 1939, au cours du 3° mois de la gestation elle est adressée à la Clinique Médicale B. Madame S... réclame un avortement thérapeutique qui est refusé. Cette malade a un bon état général et l'examen clinique d'admission montre qu'elle présente un goître plongeant et une tachycardie oscillant entre 90 et 100 pulsations par minute. Pas de signes d'atteinte cardiaque ; la tension artérielle est de 130/85 le métabolisme de base enfin est de + 21,5 %. Le 4 février 1939 elle quitte le service refusant la thyroïdectomie subtotale qui est envisagée.

Vers le 6° mois de sa grossesse, elle présente des signes de prééclampsie : albuminurie et hypertension.

Le 4 août 1939, au 8° mois, elle accouche d'un enfant apparemment normalement constitué, mais qui meurt dès le second jour. Cet accouchement, quoique prématuré, nécessita une application de forceps. Cette malade est restée hospitalisée en clinique Gynécologique pour un état fébrile prolongé pendant 5 semaines. Par la suite elle va bien, mais reste nerveuse.

Revue le 30 avril 1947, elle ne conserve que quelques signes de dystonie neurovégétative avec une forte irritabilité ; il ne subsiste aucun signe de thyréotoxicose : le métabolisme de base est normal.

En résumé, il s'agit d'une femme ayant présenté une hyperthyréose traitée ambulatoirement par la radiothérapie. A la même époque, elle présente une nouvelle grossesse. Au 6° mois, elle fait une prééclampsie et au 8° mois elle accouche prématurément d'un enfant qui est en apparence normal, mais qui meurt le second jour.

Revue 8 ans après, elle ne présente plus aucun signe de thyréotoxicose.

Cette malade, bien qu'ayant été traitée par radiothérapie externe, reste tachycardique ; l'hyperthyroïdisme insuffisamment compensé est peut-être responsable de l'accouchement prématuré et de la mort de l'enfant ; bien que la toxémie gravidique présentée au 6° mois puisse être fortement incriminée.

Cas 4

Madame GER... Lucie, 30 ans, est goîtreuse depuis l'âge de 10 ans. Elle est admise à la Clinique lors du 8° mois d'une première grossesse le 12 avril 1950.

Elle est émotive et se plaint lors de l'admission d'insomnies remontant à 3 semaines. Par ailleurs, elle aurait beaucoup maigri ; elle accuse d'autre part des sudations profuses, de la toux et une certaine dyspnée. A l'examen clinique on relève, outre un petit goître diffus et un fin tremblement digital, une tachycardie à 100 pulsations par minute. La malade n'a pas d'exophtalmie, mais son regard est brillant.

Le métabolisme de base mesuré ambulatoirement le 11 avril 1950 est augmenté de + 89 %. Le gardénal entraîne une sédation des troubles mais le 21 avril, le métabolisme est encore à + 58 %.

On prescrit alors à partir du 29 avril un traitement par méthylthiouracile (trois fois 25 milligrammes par jour). Dès le 5 mai, le rythme cardiaque est ralenti à 84 pulsations par minute et le métabolisme de base réduit à + 33,7 %. Le 9 mai, la malade accouche à terme d'un enfant ayant un aspect mongoloïde et pesant 2.900 grammes ; cet enfant meurt huit jours plus tard d'une hémorragie cérébro-méningée. Dans les suites de couches, une forte fièvre s'allume et l'état général de Madame G... s'altère.

Le 22 mai elle est à nouveau transférée à la Clinique Médicale B où l'on découvre une image radiologique de primo-infection tuberculeuse en sablier à la base pulmonaire droite ; la cuti-réaction est très fortement positive ; la vitesse de sédimentation est à 17/21 ; la leucocytose est normale ; la bacilloscopie des crachats demeure négative.

Très rapidement la température se normalise, le pouls redevient calme et le métabolisme de base le 23 mai n'est plus que de + 13,5 %. Le traitement par le méthylthiouracile ("basthiouryl" - trois comprimés par jour) est cependant poursuivi. La malade part en cure préventoriale le 27 mai 1[illegible].

En résumé, il s'agit d'une malade porteuse d'un goître depuis l'enfance.

Elle est admise au service pour thyréotoxicose au 8° mois d'une grossesse. Après avoir été traitée par les barbituriques, puis un thiodérivé, elle accouche à terme d'un enfant mongoloïde, qui meurt huit jours plus tard.

L'hyperthyroïdie ne semble pas avoir influencé la grossesse, mais le goître ayant existé pendant plus de vingt ans sans troubles pour la patiente, il semble que la grossesse ait eu ici une influence défavorable sur la thyréotoxicose, quoiqu'une partie de la symptomatologie fonctionnelle puisse probablement être attribuée à la primo-infection découverte lors des suites de couches. L'aspect mongoloïde de l'enfant ne saurait être attribué à la thérapeutique par les antithyroïdiens de synthèse, ceux-ci en effet, n'ont été prescrits que onze jours avant l'accouchement.

Cas 5

Madame KUC... Raymonde, 34 ans, est admise au service le 29 septembre 1954 pour thyréotoxicose et grossesse. Dans les antécédents, nous notons une première grossesse normale en 1950. En 1952, une deuxième grossesse se termine par un accouchement prématuré au septième mois et demi dû à une éclampsie. L'enfant est viable et se développe normalement par la suite.

Au moment où elle est admise au service, Madame K... est au 6° mois d'une troisième grossesse, sans signes de toxémie gravidique. Depuis trois mois déjà elle présentait des signes de nervosité, elle accusait des palpitations, une gêne précordiale, des sueurs profuses ; à l'examen, on notait un bon état général, une exophtalmie assez prononcée, une hypertrophie diffuse mais modérée du corps thyroïde et une tachycardie à 100 pulsations par minute. L'élévation du métabolisme de base est de + 45 % ; les autres examens complémentaires sont sans particularité. Devant un tel tableau clinique, Madame K... fut d'emblée traitée par le repos, les sédatifs et le propylthiouracile à raison de trois fois 0,05 gramme par

jour. Sous l'effet de cette thérapeutique, cette malade devait s'améliorer assez rapidement : son métabolisme de base était tombé à + 17 % après 15 jours de traitement hospitalier. Cette thérapeutique avait été instituée en prévision d'une thyroïdectomie subtotale, quand subitement la malade fit le 29 octobre une hémorragie annonciatrice d'un accouchement prématuré du 7° mois. Il s'agissait d'un décollement prématuré d'un placenta normalement inséré. L'enfant, un garçon de 1.600 grammes, cyanosé dyspnéique et bradycardique, présentant un goître congénital, ne vécut qu'un jour. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

La malade fut retransférée à la Clinique Médicale le 9 novembre 1954 ; on poursuit le traitement au propylthiouracile et au gardénal. Elle devient plus calme, son pouls se ralentit à 80/90 pulsations par minute et son métabolisme de base diminue progressivement :

- Le 12 novembre il est de + 14,8 %
- Le 17 novembre il est de + 5,4 %.

Le 26 novembre, donc 4 semaines après l'accouchement, la malade subit une thyroïdectomie subtotale. Du point de vue anatomo-pathologique, il s'agissait d'un goître hyperplasique diffus, sans adénomes, pesant 70 grammes et présentant la structure classique du goître hyperthyroïdien, [illegible] ne n'est que les amas inflammatoires étaient rares. Les suites opératoires sont simples et la malade quitte la clinique chirurgicale B en bon état le 11.12.1954.

En résumé, il s'agit d'une femme de 34 ans, présentant une hyperthyroïdie apparue au 3° mois d'une grossesse et, semble-t-il, aggravée par elle. La grossesse n'a pas pu être menée à terme, mais il y avait déjà eu un accouchement prématuré deux ans auparavant avec éclampsie sans hyperthyroïdie. L'enfant présentait un goître congénital et n'a vécu qu'un jour. Si le traitement antithyroïdien n'a pas été assez efficace pour

permettre un bon pronostic foetal, car il fut employé trop tardivement (6° mois), il fut peut-être à l'origine du goître congénital malgré un temps d'administration court (4 semaines). Il faut nous demander si une thérapeutique plus précoce aurait pu améliorer le pronostic ?

Cas 6

Madame ACK... Joséphine, 41 ans, est portouse d'un goître depuis l'âge de 17 ans. Elle a déjà 4 enfants bien portants et a fait un avortement spontané du deuxième mois à l'âge de 38 ans. Elle prend de l'iode depuis 1953, époque à laquelle, en même temps qu'une précédente grossesse, elle avait déjà présenté des signes d'hyperthyréose. En novembre 1955, elle remarque une nervosité modérée, mais surtout un enrouement, une dyspnée croissante. A cette époque elle consulte : on note un goître pulsatile / une exophtalmie modérée avec fixité du regard, un pouls à 80 par minute. Un métabolisme de base fait ambulatoirement accuse une élévation de + 30 %.

Cetie malade enceinte de quatre mois est admise au service le 15 décembre 1955 pour thyréotoxicose. Son métabolisme de base est à - 2,7 % le 21 décembre. Après traitement par la diiodotyrosine, ce métabolisme de base est à :

. - 1,3 % le 29 décembre 1955

. - , % le 5 janvier 1956

le rythme cardiaque était de 85/95 battements par minute, quant au poids il demeurait pratiquement inchangé aux alentours de 63 kgs.

Deux jours après ce dernier métabolisme de base, la malade est transférée en Clinique Chirurgicale B pour intervention, mais en raison d'une tachycardie à 115 pulsations par minute, les chirurgiens préfèrent s'abstenir. Son métabolisme de base était monté à + 20 %. Elle retourna à son domicile,

avec un traitement à base de sédatifs. Elle devait présenter par la suite une albuminurie et enfin accoucher normalement à terme : la thyréotoxicose modérée demeurant inchangée. En avril 1958, à la suite de troubles respiratoires dus à l'augmentation du volume de son goître, Madame A... fut thyroïdectomisée ; depuis lors elle va bien. L'examen de la pièce d'exérèse d'un poids de 200 gr. montre un goître mixte, c'est-à-dire hyperplasique diffus sur lequel se sont constitués des adénomes de taille variable présentant des accidents évolutifs ; du point de vue histologique, il s'agissait d'adénomes, les uns vésiculaires, les autres paravésiculaires ou même trabéculaires. Certains de ces adénomes étaient centrés par des foyers de désintégration hémorragiques.

Il s'agit en résumé d'une femme goîtreuse depuis l'âge de 17 ans, prenant depuis deux ans avant son admission au service, de l'iode. En 1955, elle présente une thyrétoxicose modérée, qui permit l'accouchement normal d'un enfant à terme. Par la suite elle fut thyroïdectomisée. Dans ce cas l'hyperthyroïdie était plus discrète mais indiscutable, deux grossesses furent menées à terme grâce au traitement. Il semble cependant que chacune des grossesses ait déclenché une poussée d'hyperthyroïdie.

Cas 7

Madame DAL... Marie, 32 ans, présente des crises de tachycardie paroxystiques depuis l'âge de 16 ans. En 1952, une première grossesse évolue normalement. Peu après, sa vie conjugale devient pénible.

Début 1954, elle présente des signes évidents d'hyperthyroïdie: nervosité, tachycardie, exophtalmie et accroissement du volume du cou. Son médecin décide de faire pratiquer une thyroïdectomie subtotale. La préparation médicale à l'acte chirurgical s'avère difficile et ce n'est

qu'au bout de deux mois de traitement par le propylthiouracile et l'iode, qu'il fut possible de procéder le 1er septembre 1954 à une hémi-thyroïdectomie droite qui entraîna une sédation franche des troubles. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire montrait un goître hyperplasique pesant 50 grammes et présentant l'aspect classique du goître de Basedow primaire. Le lobe gauche put être extirpé deux mois plus tard après une préparation de huit jours seulement. La pièce d'exérèse pesait également 50 gr. Son examen histologique révélait une hyperplasie adénomateuse diffuse avec les signes histologiques classiques au grand complet de la maladie de Basedow primitive, c'est-à-dire, dilution de la colloïde, inégalité de taille des vésicules, amas adénoïdes.

Cette femme reprend son travail de ménagère une semaine après sa sortie de clinique. Elle est cependant toujours très nerveuse ce qui peut être expliqué par les difficultés conjugales, qui demeurent inchangées. Quant à la thyréotoxicose, elle semble contrôlée.

Fin 1955, Madame D... a une récidive de sa thyréotoxicose avec apparition d'un nouveau goître : ce diagnostic est confirmé par un test à l'iode 131 qui montre une augmentation franche de la fixation et de la vitesse d'utilisation de l'iode. (Le 5 janvier 1956, 6 heures après le début du test 80,2 % de la quantité totale d'iode ingérée est déjà fixée - après 24 heures, 67,1 % - Le 7 janvier 58,7 % et le 9 janvier, 45,4 %). Le 9 janvier le métabolisme de base est de + 30 %. A cette époque la seule thérapeutique administrée est à base de sédatifs. En juin de la même année, elle se rend compte qu'elle est enceinte : ses dernières règles datent du 27.5.1956.

C'est pour le traitement de cette thyréotoxicose associée à une grossesse que son médecin l'adresse à la Clinique le 27 juillet. On remarque d'emblée une très grande nervosité et l'examen d'admission confirme un goître

diffus avec thrill et souffle, une tachycardie à 100 par minute, une légère exophtalmie enfin un tremblement prononcé des extrêmités. Son métabolisme de base est de + 25,2 %.

Madame D. est hospitalisée du 14 août au 7 septembre 1956. Sous l'influence du repos, du propylthiouracile - quatre fois 25 mg par jour - associés à de la diiodotyrosine - deux fois 0,10 gr. par jour - et du gardénal - trois fois 0,05 g. par jour - elle se calme, son pouls se ralentit à 80 par minute, le tremblement s'atténue, et le taux du métabolisme de base passe progressivement à + 20 % puis à - 8,1 %.

Elle réintègre son domicile, très améliorée, tandis que la grossesse évolue normalement. La thérapeutique comprenant : 25 mg de propylthiouracile - deux fois 0,10 gr. de diiodotyrosine et trois fois 0,05 gr de gardénal par jour est poursuivie jusqu'au 4 décembre, époque à laquelle on arrête le propylthiouracile (Fin du 6° mois de grossesse). Mi-décembre, un examen gynécologique permet de déceler une grossesse gémellaire. Le 4 janvier 1957, la médication peut être réduite à 0,10 gr de diiodotyrosine et deux fois 0,08 gr de gardénal par jour, car la malade allait fort bien cliniquement. Le 16 février 1957, elle accouchait normalement d'un garçon de 2.400 gr et d'une fille de 2.200 gr. Les deux enfants étaient normalement constitués et se développèrent normalement par la suite.

En octobre 1957, Madame D. devait faire une troisième récidive de thyréotoxicose avec tachycardie importante à 110/120 pulsations par minute et métabolisme de base à + 47,7 %. Un test à l'iode pratiqué à cette époque montrait des résultats analogues au test fait en janvier 1956.

En janvier 1958, cette malade fut traitée par l'iode radioactif et un test à l'iode pratiqué trois mois plus tard donnait les résultats sui-

vants : 6 heures après ingestion de 20 millicurries d'iode 131, 20,5 % étaient fixés par la thyroïde ; après 24 heures, 20,4 % et après 48 heures 17,5 %.

Examinée un mois plus tard, Madame D. allait parfaitement bien.

En résumé, il s'agit d'une malade qui a présenté une hyperthyroïdie associée à une grossesse, après avoir été thyroïdectomisée une première fois deux ans plus tôt. Elle accouche à terme de deux jumeaux et ce après un traitement prolongé par propylthiouracile associé à la diiodotyrosine et au gardénal.

Elle devait faire une deuxième récidive de thyréotoxicose traitée par l'iode radioactif.

En conclusion, la grossesse n'a pas aggravé l'hyperthyréose qui évolue par poussées successives de 1954 à 1958 date du traitement radical ; le traitement précoce de l'hyperthyroïdie récidivante a permis de mener une grossesse gemellaire à terme. La bonne évolution de ce cas nous semble due à une thérapeutique judicieusement menée depuis le début de la grossesse.

Cas 6

Madame GOE... Jeanne, 39 ans, a remarqué une augmentation du volume de sa thyroïde en août 1961, époque à laquelle elle avait fait une fausse couche (à noter une précédente fausse-couche en 1950). Elle est admise au service pour thyréotoxicose le 26 avril 1962 ; depuis un mois, elle avait présenté une agitation, une grande irritabilité, des sudations profuses, des palpitations et une dyspnée d'effort malgré un traitement

antithyroïdien (6 comprimés par jour de "basdène", de la diiodotyrosine et de la teinture d'iode).

Elle est au 3° mois d'une nouvelle grossesse. A l'examen, on note un état général satisfaisant, une hyperplasie diffuse du corps thyroïde, une tachycardie à 90/100 pulsations par minute, un tremblement fin des extrêmités et une exophtalmie importante.

Le métabolisme de base est élevé :

+ [illegible] % le [illegible] avril [illegible]
+ 64 % le 3 mai 1962
+ 45 % le 11 mai 1962

Le traitement d'abord exclusivement sédatif, est complété à partir du 8 mai par trois fois 25 milligrammes par jour de propylthiouracile. Le 14 mai, soit 3 semaines après l'hospitalisation le métabolisme de base est à + 35 % ; on ajoute alors de la diiodotyrosine à raison de trois fois 0,10 gr. par jour. Après quinze jours d'administration de cette association de barbituriques, de thiodérivés et de protéines iodées, le métabolisme de base n'est plus qu'à 6,7 % , mais l'amélioration clinique est incomplète. Craignant alors une évolution défavorable de la thyréotoxicose, la malade est transférée le 29 mai 1962 en Clinique Chirurgicale B où elle subit une thyroïdectomie subtotale. L'intervention se déroule dans d'excellentes conditions, les suites opératoires sont normales. L'examen anatomo-pathologique de la pièce de thyroïdectomie montre un goître hyperplasique diffus, dont chaque lobe atteint 9 cm de hauteur. Il s'agissait histologiquement d'une maladie de Basedow primitive ; les vésicules sont bordées de cellules hautes, certaines de ces vésicules sont collabées sans colloïde figurée, d'autres contiennent un peu de colloïde pâle , enfin les amas inflammatoires sont peu fréquents.

Nous devions apprendre mi-décembre, que Madame G. venait d'accoucher normalement d'un enfant de 7 livres, sans aucune tare ni malformation visible. Comme seul signe d'hyperthyroïdie, ne subsistait qu'une légère exophtalmie.

En résumé, il s'agit d'une femme porteuse d'un goître diffus, découvert à l'occasion d'une fausse-couche. Elle fut hospitalisée pour hyperthyréose lors du troisième mois d'une nouvelle grossesse. Après un traitement par les antithyroïdiens elle fut opérée. Elle devait accoucher par la suite d'un enfant normal. Ce cas nous montre d'une part que les traitements sédatifs et antithyroïdiens ont été insuffisants pour réduire cliniquement l'hyperthyroïdie manifestement aggravée par la gestation et qu'il a fallu procéder à l'intervention chirurgicale. Celle-ci bien tolérée après une préparation correcte, a permis la naissance à terme d'un enfant normalement constitué.

TABLEAU RECAPITULATIF DE NOS HUIT CAS

ANNEE	AGGR.DE L'HYPER THYROIDIE	TRAITEMENT	MODALITES DU TRAITEMENT	GROSS. A TERME	ACCIDENTS GROSSESSE	ENFANTS NORMAUX	ENFANTS ANORMAUX
1933	-	Radiothéra-	Incomplet	1	-	1	-
1939	+	Gardénal	Suffisant	1	-	1	-
1943	-	Radiothéra-pie	Insuffisant	-	Prééclamp-sie	-	1 Décès
1950	+	Méthylthi-ouracile (11 jours avt acc.)	Tardif	1	-	-	1 Mongol (Décès)
1954	+	Propylthi-ouracile Gardénal	Tardif	-	Décollement prématuré du placenta	-	1 Prématu-ré Goîtreux Décès
1955	+	Iode Diiodoty-rosine	Incomplet	1	Albuminurie	1	-
1956	-	Propylthi-ouracile Gardénal Diiodoty-rosine	Précoce	2	-	2	-
1962	+	Gardénal Propylthi-ouracile Diiodoty-rosine + Thyroïdectomie au 5° mois de grossesse	Précoce	1	-	1	-
TOTAUX		8		7	3	6	3

Ces observations nous amènent à conclure :

- D'une part : qu'il est des cas où l'hyperthyroïdie est déclenchée ou aggravée par la grossesse (cas 2 - 4 - 5 - 6 - 8) ; trois hyperthyroïdies par contre sont apparemment restées identiques à ce qu'elles étaient avant la conception (cas 1 - 3 - 7). Il importe cependant de rappeler que la plupart de nos malades n'ont été suivies qu'à partir du moment où elles étaient enceintes.

- D'autre part : qu'il peut y avoir une influence néfaste de l'hyperthyroïdie sur la grossesse (cas 3-5). Dans ces cas, le traitement avait été insuffisant ou tardif. Dans le cas 6, il s'agissait d'une albuminurie, affection banale et fréquente lors de la grossesse, même en dehors de toute affection thyroïdienne. Dans les 5 autres cas il n'y eut pas d'influence défavorable de l'hyperthyroïdie sur la grossesse, ce qui semble dû au fait que dans les cas 1 et 2 le traitement même incomplet, était suffisant pour une hyperthyroïdie modérée ; dans les cas 7 et 8, les traitements avaient été intenses et précoces. Dans le cas 4, bien que le traitement eut été tardif, la grossesse s'est déroulée normalement.

- Il importe enfin d'envisager le pronostic foetal. Sur 9 naissances, il y a 3 morts foetales (cas 3 - 4 - 5). Dans le cas 3, le traitement fut insuffisant ; dans le cas 4, il s'agissait d'une hémorragie cérébro-méningée huit jours après l'accouchement, il faut rapprocher ce résultat du traitement tardif de la mère sans cependant pouvoir tirer d'autre conclusion. Enfin, dans le cas 5, le traitement a peut-être provoqué le goître infantile, mais la mort de l'enfant est due probablement à la prématuration. Cette prématuration est-elle en rapport avec le traitement tardif de la mère ? Dans les cinq cas où le traitement fut correct, par rapport à la gravité de la maladie, les enfants naquirent normaux.

III) FREQUENCE DE L'ASSOCIATION HYPERTHYROIDIE ET GROSSESSE

L'association de l'hyperthyroïdie et de la grossesse doit être étudiée en fonction des statistiques médico-chirurgicales d'une part, qui comparent le nombre de grossesses au nombre d'hyperthyroïdiennes hospitalisées et des statistiques obstétricales d'autre part, qui comparent le nombre d'hyperthyroïdiennes au nombre de grossesses.

Huit cas d'hyperthyroïdie chez des femmes gestantes ont été observés à la Clinique Médicale B en l'espace de 30 ans, alors que durant cette même période 243 cas d'hyperthyroïdie chez des femmes en pleine activité génitale âgées de 20 à 45 ans ont été en traitement à la Clinique. L'association hyperthyroïdie et grossesse se retrouve avec une fréquence de 3,3 % ce qui semble être dans les limites des différentes statistiques médico-chirurgicales où le pourcentage de femmes hyperthyroïdiennes enceintes varie entre 0,40 et 3,2 %.

En effet, pour PORTIS et ROTH (88) sur 800 cas d'hyperthyroïdie 0,4 % sont des femmes enceintes ; pour CLUTE et DANIELS (25) dans 3.678 cas, l'association avec une grossesse se retrouve dans 0,41 %. Dans le travail de MUSSEY (78) sur 7.228 thyréotoxicoses dont 5.043 cas de maladie de Basedow et 2.185 cas d'adénome toxique, l'association n'est trouvée que dans 42 cas, soit 0,6 %. FRAZIER et ULRICH (39) ont noté que sur 1.350 femmes, ayant subi une thyroïdectomie subtotale, 44 présentaient une grossesse associée à un hyperthyroïdisme soit dans 3,2 % des cas ; parmi ces 44 thyréotoxicoses, 23 étaient des maladies de Basedow et 21 des adénomes toxiques. Dans cette

dernière statistique le pourcentage de l'association est particulièrement élevé.

Lorsqu'on exprime au contraire la fréquence des hyperthyréoses par rapport au nombre de femmes encaintes observées dans les services d'obstétrique, on obtient évidemment des chiffres différents. Le pourcentage varie entre 0,02 % et 1,4 %.

BECKER et SUDDUTH (10) sur 151.082 cas n'ont trouvé que trente femmes présentant une hyperthyroïdie, soit 0,02 %. KIBEL (62) pour sa part, sur 15.864 grossesses, note 12 femmes qui sont en même temps hyperthyroïdiennes soit 0,075 %. JAVERT (57) sur 23.439 femmes gestantes ne relève que 18 cas d'hyperthyréose, soit 0,076 % dont 12 maladies de Basedow, 4 adénomes toxiques et 2 hyperthyroïdiennes sans goître. Enfin PORTIS et ROTH (88) sur 1.000 femmes gravides, retrouvent l'association d'une hyperthyroïdie avec la grossesse dans 14 cas, soit 1,4 % ce qui nous semble extrêmement élevé.

Il s'agit donc d'une association relativement peu fréquente, ce qui ne surprend pas dans une affection touchant d'une part l'axe hypothalamo-hypophysaire et, où d'autre part, les troubles ovariens sont fréquents, en effet, l'aménorrhée secondaire à l'hyperthyroïdie entraîne souvent une stérilité.

Du point de vue expérimental, ZAWADOWSKY (105) constate, que de petites doses de thyroïdine favorisent la ponte chez de vieilles poules, alors que les fortes doses influencent défavorablement cette ponte. Ces phénomènes ont été le mieux

étudiés par GRUMBRECHT (46) qui en a expliqué le mécanisme. Cet auteur a recherché sur le rat l'influence de la thyroxine, à doses échelonnées de 5 micro-grammes à 600 micro-grammes, sur la réponse de l'ovaire à l'hormone gonadotrope. Il constate que des doses modérées de thyroxine sensibilisent l'ovaire à l'action de l'hormone gonadotrope alors que de fortes doses de thyroxine, au contraire, inhibent la réponse de l'ovaire à cette même hormone gonadotrope, pouvant aller jusqu'à la destruction des follicules.

Ces faits sont corroborés par l'expérience clinique de LEDERER (70) qui étudie 57 malades ayant présenté une aménorrhée ou au contraire des ménorragies très abondantes. Ces femmes présentaient depuis un certain temps déjà une hyperthyroïdie plus ou moins grave.

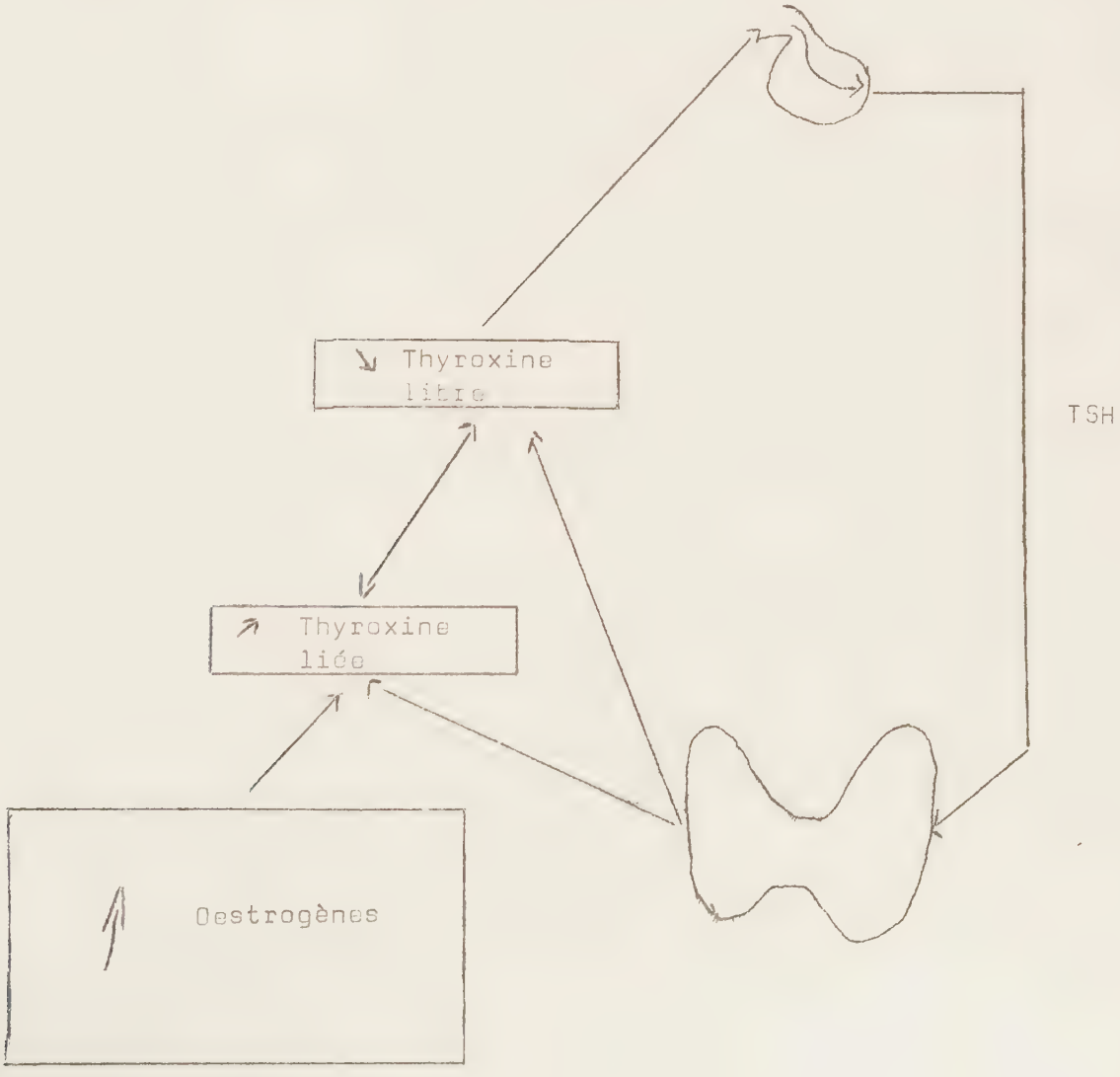
En conclusion, il est difficile d'interpréter et de comparer des statistiques aussi différentes que celles, que nous avons pu consulter : les unes en effet portent sur un ensemble de femmes hyperthyroïdiennes, hospitalisées et qui sont enceintes, les autres portent sur un ensemble de femmes gestantes parmi lesquelles il a été trouvé des femmes hyperthyroïdiennes.

Néanmoins ces données associées aux arguments expérimentaux permettent de constater et de comprendre la rareté de l'association hyperthyroïdie et grossesse.

LA THYROÏDE NORMALE PENDANT LA GROSSESSE

La production accrue d'oestrogènes augmente le taux de thyroxine plasmatique (liée aux protéines). Le taux de thyroxine libre est alors diminué, ce qui provoque une augmentation de la sécrétion de TSH.

Il y a alors hyperplasie thyroïdienne avec augmentation de la fixation d'iode, suivie d'une augmentation du taux de la thyroxine. Le taux de thyroxine libre sera ainsi reconstitué.



IV) INCIDENCE DE LA GROSSESSE SUR LA THYROÏDE ET L'HYPERTHYROÏDIE

Nous allons tout d'abord étudier quelle est la répercussion de la grossesse sur le fonctionnement d'une thyroïde normale puis sur l'hyperthyroïdie pour ensuite confronter ces données avec nos propres observations et les données de la littérature.

L'un des effets premiers de la gestation est selon HAWE (49) l'augmentation dans le plasma de la thyroxine liée aux protéines. Cette augmentation du taux des gestagènes provoque une diminution du taux de la thyroxine libre circulante, à quoi l'hypophyse répond alors par la production accrue de Thyréostimuline hormone (TSH) ; il s'en suit une hyperplasie de la thyroïde. Ces transformations peuvent être suivies au laboratoire par l'augmentation du Protein Bound Iodine (PBI) et du Butanol Extractible Iodine (BEI) dosées dans le sang maternel comme l'a montré BENSON (14). Ce fait semble illustré par DAUVERT (30) qui rapporte dans sa thèse un fait thérapeutique de portée presque expérimentale : une hyperthyroïdie résultant du traitement par des doses prolongées et importantes d'oestrogènes.

Par ailleurs, à partir du 1er trimestre de la grossesse, le métabolisme de base est lui aussi augmenté, son élévation maxima se situe aux environs du 5° mois de la gestation - PERRAULT et LEFEVRE (83), BAER (8) d'une part, SANDIFORD et WHEELER (93) d'autre part, ont constaté que le métabolisme de base de 44 femmes enceintes, par ailleurs normales, est de + 20 à + 30 % durant les trois derniers mois de la grossesse. Pour ces auteurs cette augmentation du métabolisme de base serait due pour les

trois quarts à l'augmentation de la consommation d'oxygène par l'utérus maternel et par le foetus ; le quart restant serait dû à l'augmentation du travail du coeur maternel et à l'augmentation de la respiration. Cette élévation du métabolisme de base est liée pour FREEDBERG (40) à la gestation, l'hyperactivité de la thyroïde n'étant que secondaire.

On peut envisager un troisième facteur lié à la grossesse et agissant sur la thyroïde : les perturbations psychophysiologiques. LIDZ (71) pense que le facteur favorisant d'une hyperthyroïdie lors de la gestation est d'ordre psychosomatique. Il cite 11 cas d'hyperthyroïdies ayant ainsi débuté au cours de la grossesse ; les grossesses dont il fait état avaient entraîné de sérieux problèmes psychologiques et compliqué le mode de vie déjà très précaire des patientes, provoquant une crise psychique insurmontable.

Partant de ces données, toutes les conditions sont réunies pour permettre le déclenchement d'une hyperthyroïdie, pour décompenser une hyperthyroïdie latente, ou enfin aggraver une hyperthyréose connue. Il nous faut cependant être très prudent dans l'interprétation des faits, car rien n'est plus voisin d'un hyperthyroïdisme modéré qu'un tableau clinique associant une augmentation du volume de la thyroïde liée à la grossesse seule. C'est pourquoi il faudra tenir également compte du taux du PBI qui devra atteindre dans le cas d'hyperthyroïdie une valeur supérieure ou égale à 10 gamma pour ml de sérum et de l'augmentation du métabolisme de base d'au moins + 30 % pour conclure à une hyperthyréose constituée durant la gestation. Enfin, fait paradoxal, il est des cas où la grossesse améliore l'hyperthyroïdie.

Parmi nos 8 observations, il y a eu 5 cas d'hyperthyroïdie aggravés par la grossesse. Dans les cas 5 et 8, l'hyperthyroïdie semble avoir été déclenchée par la grossesse. Rappelons en effet, que Madame KUG... n'a présenté des signes d'hyperthyréose qu'au 3° mois de sa troisième grossesse et que Madame GOE... n'a présenté les premiers symptômes d'une hyperthyroïdie qu'après avoir fait une fausse-couche. Dans ces deux cas, le métabolisme de base était avant traitement respectivement de + 45 et de + 56 %. JONDAHL (59) déclare, sans donner toutefois de chiffres personnels, que le pourcentage d'hyperthyroïdie chez la femme gestante est d'environ 0,2 %. Si nous avons pu retrouver des cas où la grossesse a été génératrice d'hyperthyroïdie, il est également des cas où la grossesse a transformé un goître préexistant. Madame WEB... en effet, goîtreuse depuis l'enfance a présenté une crise d'hyperthyréose au 8° mois de la grossesse. Madame GER... goîtreuse depuis l'âge de 10 ans a présenté également une symptomatologie analogue lors du dernier tiers de la grossesse. Madame ACK... enfin, goîtreuse depuis l'adolescence a remarqué une nette recrudescence de la symptomatologie dès le troisième mois de sa grossesse.

Ces trois observations se rapprochent des constatations de HAWE (49) et de CLUTE et DANIELS (25) qui remarquaient également qu'il est des cas, où l'hyperthyroïdisme est défavorablement influencé par la gestation. MAC LAUGHLIN et MAC COOGAN (72) notent 14 aggravations sur 19 hyperthyroïdies ; quant à SEITZ (95) sur 112 cas, tant personnels que relevés dans la littérature, il trouve une influence péjorative de la grossesse dans 60 % des cas.

Certains auteurs par contre concluent à une influence favorable de la gestation sur la thyréotoxicose. Nous n'avons pas rencontré de cas semblables. MUSSEY et PLUMMER (78) , GARDINER (43) et ASTWOOD (6) à propos de 16 cas pensent que la grossesse a une action bénéfique sur l'évolution de l'hyperthyroïdie. Il en est de même pour BECK (9) qui note dans 260 cas de "thyréotoxicoses" en 1912 une amélioration au cours du 5° mois de la grossesse. FALLS (38) enfin pense qu'il peut y avoir soit aggravation, soit amélioration, mais qu'en tout cas la gestation peut présenter un danger vital pour la mère et cela dans 25 % des cas qu'il a étudiés.

Quoiqu'il en soit, pour la majorité des auteurs, et en particulier KUSTNER (66) deux cas, MUSSEY (80) trente cas, BELL (11) vingt et un cas, KIBEL (62) et enfin BECKER et SUDDUTH (10), il n'y aurait pas d'influence péjorative de la grossesse sur l'hyperthyroïdie, ce que nous avons observé dans certains de nos cas. Cependant, il est impossible de dire exactement pourquoi il y a deux possibilités : aggravation ou amélioration.

Nous avons jusqu'à présent examiné les répercussions de la grossesse elle-même sur le fonctionnement de la thyroïde normale ou anormale ; il nous faudra encore prendre en considération l'influence de la délivrance sur l'hyperthyroïdie. Dans nos 8 cas, l'accouchement n'a jamais provoqué une exacerbation de la thyréotoxicose. S'il fallait en 1932 reconnaître avec CRILE (26) le risque accru d'une crise d'hyperthyroïdie quelquefois fatale immédiatement après la délivrance que celle-ci se fasse par voie basse ou par voie haute (césarienne) à l'heure actuelle, les antithyroïdiens de synthèse ont

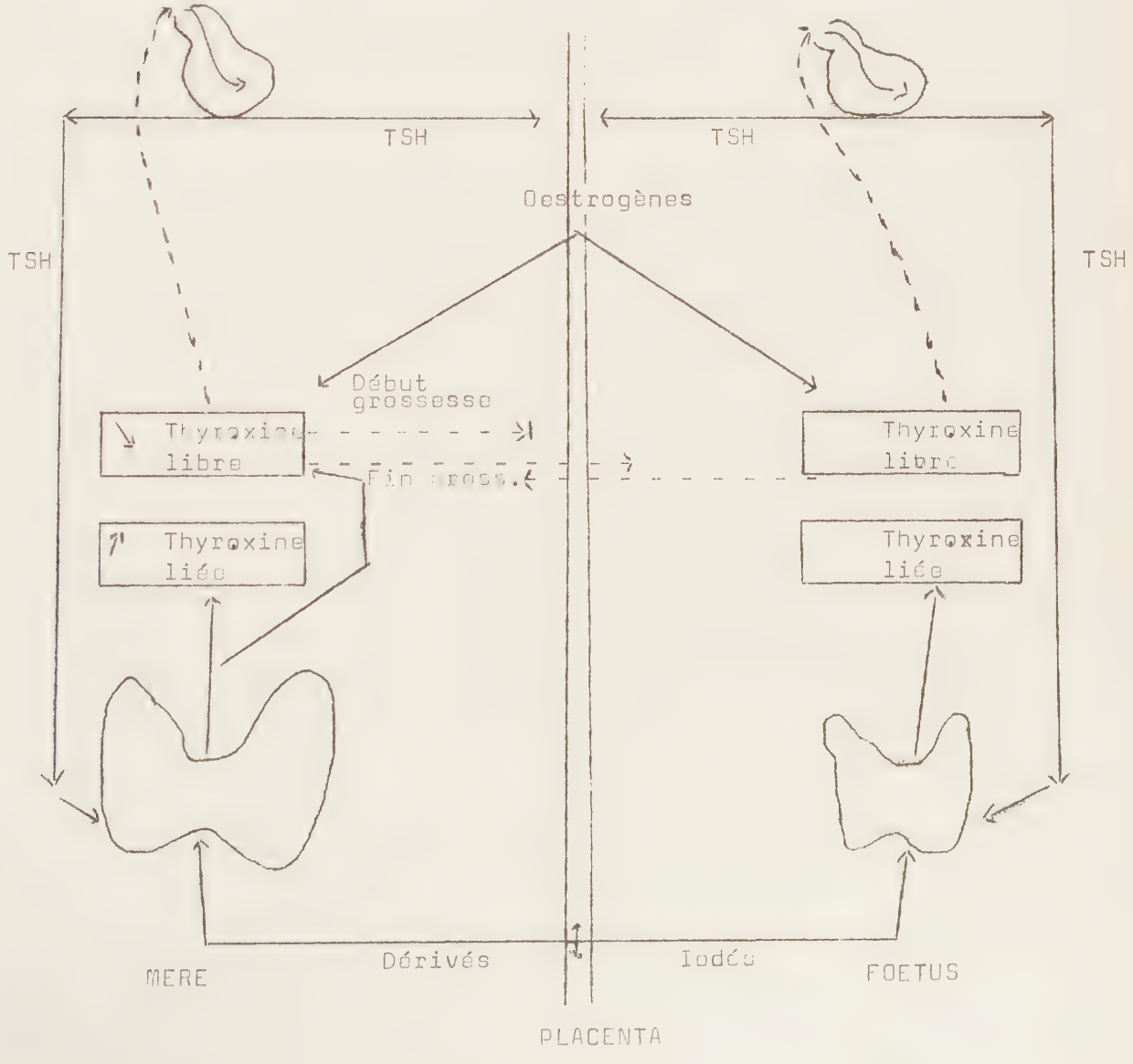
nettement amélioré le pronostic, si bien que LAHEY (68) pense que ce risque est minime et très voisin de celui d'une appendicectomie ou d'une cholécystectomie chez une basedowienne.

En conclusion, la grossesse modifie le fonctionnement thyroïdien et nous-mêmes avons pu le constater dans la majorité des cas que nous avons observés. Nous ne nous rallierons pas à l'opinion générale pour nier une influence vraiment néfaste de la gestation sur une hyperthyroïdie, mais à notre avis cependant l'aggravation reste en général peu importante. Le pronostic de l'interaction grossesse-thyréotoxicose dépend beaucoup de la manière dont la femme a été suivie cliniquement. Nous ajouterons avec MEANS (75) qu'il n'est pas nécessaire de déconseiller une grossesse chez une femme ayant présenté une thyréotoxicose surtout si l'hyperthyroïdie est bien contrôlée depuis deux ans. Nous entendons par là qu'il est évidemment prudent de déconseiller la grossesse tant que l'hyperthyroïdisme n'est pas réduit.

INTERACTION MERE-FOETUS

Les dérivés iodés passent à travers la barrière placentaire.
Le placenta peut agir comme réservoir d'iode.
La thyroïde foetale commence à fixer l'iode à la fin du premier trimestre de la grossesse.

De petites quantités de thyroxine maternelle seulement passent à travers la barrière placentaire lors du premier trimestre. Par la suite il en passe de plus grandes quantités.
Le placenta est imperméable au TSH foetal et maternel.



V) LE RETENTISSEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE SUR LA GESTATION

Dans les 8 cas que nous avons présentés, nous avons observé une influence néfaste à deux reprises : dans le cas 3, il s'agissait d'une toxémie gravidique au 8° mois ; dans le cas 5 il y a eu un décollement prématuré du placenta au 7° mois de grossesse. Dans les autres cas l'hyperthyroïdie n'a pas eu d'incidence sur la grossesse. Nous pouvons donc conclure que dans la majorité des cas, il n'y a pas eu d'influence péjorative de l'hyperthyroïdie sur la gravidité.

Si nous comparons ces données aux statistiques relevées dans la littérature, nous constatons que certaines sont nettement plus défavorables que les nôtres, alors que d'autres sont aussi bonnes. Nous pensons que ceci est imputable au traitement. Avant l'usage des antithyroïdiens de synthèse on note un pourcentage élevé d'accidents de grossesse. C'est ainsi que PARRY (82) en 1825, rapporte déjà la description d'une fausse-couche associée à une thyréotoxicose. GARDINER et HILL (43) en 1929, notent 9 avortements aux 3-4° mois et 2 morti-natalités à propos de 23 grossesses, soit dans 47 % des cas. En 1940, JAVERT (57) pour sa part observe 10 complications de la grossesse, dont 4 cas de prééclampsie, 2 cas d'hypertension artérielle, 4 cas d'atteinte rénale sur un ensemble de 18 hyperthyroïdies, soit une influence néfaste dans 77% des cas. Quant à KIBEL (62) en 1944, il rapporte 5 cas de toxémie gravidique, soit 55 % des cas étudiés.

Durant ces mêmes années certains auteurs aboutissent néanmoins à des statistiques plus favorables. MUSSEY (78) dès 1926 n'a relevé aucune aggravation de la grossesse chez les 42 femmes hyperthyroïdiennes qu'il a observées ; ses constatations furent confirmées par les statistiques établies par FALLS (38) en 1929 ainsi que par CLUTE et DANIELS (25) en 1930.

C'est cependant dans la période actuelle, dans la grande majorité des cas, que cette incidence est en moyenne bien moins néfaste. En effet, MAC LAUGHLIN (72) en 1948, relate 8 cas de toxémie gravidique, soit une mauvaise influence dans 26 % des cas. Il en est de même pour KEYNES (61) ainsi que pour DAILEY et BENSON (28) en 1952. Par ailleurs, les publications les plus récentes font ressortir un taux d'environ 10 % d'avortements chez les hyperthyroïdiennes traitées. SILVER (96) pense que ce taux est identique à celui trouvé en 1957 par JEFFCOAT (58) qui avait dénombré les cas d'avortement spontané.

Le pronostic d'une grossesse chez une hyperthyroïdienne dépend donc en grande partie du traitement judicieux de la thyréotoxicose. En effet, comme le disait MEANS (75), lorsque la thyréotoxicose n'est pas contrôlée, elle entraîne souvent l'interruption de la grossesse.

Nous envisagerons à présent l'influence de l'hyperthyroïdisme sur le foetus et le nouveau-né.

Nous ne prendrons pas ici en considération l'incidence du traitement antithyroïdien sur le produit de conception, que nous nous réservons d'étudier par ailleurs.

Pour notre part, nous avons observé 3 décès, dont celui d'un enfant mongol (cas 4) où l'hyperthyroïdie très probablement n'était pas directement en cause, celui d'un enfant goîtreux (cas 5) et enfin celui d'un prématuré en apparence normal, mais dont la mère avait présenté une prééclampsie. Le pronostic foetal semble donc assez sombre ; ce fait est confirmé par BELL (11) qui relève en 1950, au cours de 15 grossesses à terme, une mortalité foetale de 33 %.

Cependant, dans une statistique portant sur les années 1938 à 1946, à propos de 30 grossesses chez 29 basedowiennes, MUSSEY, HAINES et WARD (80) ne trouvent qu'un pourcentage de mortalité dix fois moindre ce qui correspond également à la statistique de MAC LAUGHLIN (72) : mortalité foetale dans 5 % des cas. Quant à PIPER et ROSEN (86) sur 122 cas d'hyperthyroïdie traités chirurgicalement pendant la grossesse, ils relèvent 4 morts foetales, soit 3,2 % des cas ; sur 83 femmes, traitées médicalement, ces mêmes auteurs relèvent 6 morts foetales, soit 7,2 % des cas.

La mortalité foetale est donc elle aussi favorablement influencée par un traitement adéquat de l'hyperthyroïdie maternelle. Il subsiste cependant dans les statistiques les plus récentes, une mortalité foetale variant entre 3 et 30 %.

VI) THERAPEUTIQUE

A) LA GROSSESSE DOIT-ELLE ÊTRE INTERROMPUE ?

B) CONTRE-INDICATION DE L'IODE RADIOACTIF

1) Inconvénients chez la mère.

2) Inconvénients pour l'enfant.

C) LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE

1) Leurs inconvénients du point de vue expérimental.

2) Leurs inconvénients du point de vue clinique.

3) Leurs avantages pour l'enfant et la mère.

4) Les ATS et l'allaitement.

D) LA THYROIDECTOMIE SUBTOTALE

1) Avantages

2) Inconvénients

3) La thérapeytique préopératoire.

VII) THERAPEUTIQUE

Les complications obstétricales et foetales peuvent être favorablement influencées par une conduite thérapeutique judicieuse visant à protéger la femme gestante contre les dangers de l'hyperthyroïdie sans cependant nuire à l'enfant.

A) LA GROSSESSE DOIT-ELLE ÊTRE INTERROMPUE ?

Des notions précédentes, il découle que l'hyperfonctionnement thyroïdien de la mère doit être contrôlé sans qu'il soit nécessaire pour cela d'interrompre la grossesse. Le problème de l'interruption de la grossesse est, en effet, l'un des premiers posés par la malade et son entourage. Il faut y répondre par la négative, la gestation n'entraînant pas de risques graves pour l'évolution de l'hyperthyroïdie à condition, bien entendu, que cette dernière soit traitée. Nous rappelerons que ce cas s'est présenté dans notre observation n° 3.

Dans le cas où la malade a été traitée médicalement avant la gestation, point n'est besoin en général d'intensifier la thérapeutique d'emblée ; une surveillance clinique stricte complétée par les mesures répétées du métabolisme de base suffisent. A la moindre suspicion cependant, il y aura lieu de prendre une nouvelle décision thérapeutique.

Quel traitement choisir ?

B) CONTRE-INDICATION DE L'IODE RADIOACTIF

L'usage de l'iode radioactif doit être écarté d'emblée, aussi bien aux faibles doses nécessaires à l'exploration fonctionnelle (qu'il s'agisse là d'iode 131 ou d'iode 132, dont les périodes respectives sont de 8 jours pour l'un, de 2 à 3 heures pour l'autre) qu'aux doses thérapeutiques (Iode 131).

Si pour BERTHAUX et COLAS-BELCOUR (15) la thérapie radioiodée ne nuit pas plus à la mère qu'une série de clichés radiologiques du bassin ou du rachis lombaire, il ne faut pas mésestimer avec NICKSON (81) les risques de néoplasie, de dyscrasie sanguine, de mutation génétique, de raccourcissement de la durée de la vie que peut provoquer la répétition trop fréquente de l'irradiation.

Après une thérapeutique semblable les cas de cancer de la thyroïde et les cas de leucémie ne sont pas inconnus, mais sont chose rare. La reproduction enfin ne semble pas affectée par ce traitement. HERTZ (51) rapporte le cas de 11 femmes ainsi traitées qui par la suite conçurent et accouchèrent d'enfants normaux. Dans la littérature il en existe de nombreux exemples.

Pour le foetus les risques sont plus fréquents et plus grands encore. Mais CRILE (27) estime que les isotopes radioactifs peuvent être administrés sans danger jusqu'au 3° mois de la gestation. A noter cependant que cet auteur n'a jamais osé lui-même utiliser cette méthode. CHAPMAN et CORNER (23) sont du même avis, ils se basent sur le fait que la

thyroïde foetale ne commence à fixer l'iode qu'aux environs de la 12° semaine de grossesse. Ce fait a pu être démontré par l'étude de la radioactivité au compteur Geiger du tissu thyroïdien de 9 foetus âgés de 7 à 32 semaines, vérification faite grâce à l'administration d'iode 131 à titre expérimental à des femmes devant subir des avortements thérapeutiques et ce juste avant l'intervention. RUSSELL (91) cite le cas de deux femmes ayant reçu de l'iode radioactif pour un cancer de la thyroïde. La première d'entre elles reçut 225 millicuries d'iode 131 aux environs de la treizième semaine d'une grossesse inconnue à ce moment-là ; elle accouche à terme d'un enfant qui semble normal mais qui devait très rapidement présenter des signes cliniques et biologiques d'hypothyroïdie (le PBI était à 1,7 microgramme pour 100 cc de sérum et le test à l'iode révélait une fixation et une utilisation de seulement 10 % de l'iode.) Cet enfant traité par les extraits thyroïdiens à la dose de 15 puis de 90 milligrammes par jour avait à l'âge de 4 mois ½ un taux de PBI redevenu normal : 5,8 microgrammes pour 100 cc de sérum. Le traitement fut poursuivi, l'auteur ne spécifie pas ce qu'est devenu l'enfant par la suite. Quant à la seconde femme, elle reçut à la 13° semaine d'une gestation connue 75 millicuries d'iode 131 par doses fractionnées. L'enfant, une fillette, naquit à terme et semblait normale, à l'âge d'une semaine cependant elle devait présenter des signes cliniques et biologiques d'hypothyroïdie. Après un traitement par 0,25 puis 0,5 mg de thyroxine, le PBI redevient normal. A l'âge de 3 mois cependant, l'enfant meurt d'une affection intercurrente ; l'autopsie révèle l'absence de tout tissus thyroïdien. VALENSI (98) cite un cas de crétinisme infantile après un traitement analogue de la future mère.

Dans quelques cas cependant, il semble que l'administration d'iode radioactif à des femmes gestantes ait été sans gravité.

AVANZINI et MARIONI (7) ont observé le cas d'une multipare hyperthyroïdienne qui a été traitée en début de grossesse involontairement par de l'iode radioactif. L'enfant naquit à terme, sans lésions apparentes. Il fut suivi pendant 5 ans et devait rester normal pendant toute cette période. HODGES (52) rapporte le cas d'une femme enceinte, qui a reçu de l'iode 131 après le 3° mois de grossesse : l'enfant était normal à l'accouchement et lors du contrôle suivant un an après. CHAPMAN (23) cite le cas de deux femmes ayant reçu de l'iode marqué à doses thérapeutiques, l'une au 4° mois, l'autre au 7° mois de la grossesse : les enfants naquirent à terme et ne présentèrent aucune anomalie apparente. CLEVER (24) pour sa part, présente le cas d'une patiente ayant reçu de petites doses d'iode 131 lors de la 8° semaine de gestation ; et BRULL (19) rapporte le cas d'une femme ayant reçu de l'iode marqué lors de la 6° semaine de grossesse. Les deux enfants nés de ces deux mères étaient également normaux.

Ces quelques exemples montrent parfaitement les dangers encourus par le foetus après le premier trimestre de la grossesse, à quelques exceptions près néanmoins les cas de CHAPMAN et de HODGES.

Il faut encore ajouter que tous ces auteurs ne se sont préoccupés que des lésions apparentes lors de l'accouchement et dans ses suites immédiates.

Mais l'hypo- ou l'athyroïdie n'est pas le seul risque encouru par le foetus. Il appartient à NICKSON (81) en effet, d'attirer notre attention sur le risque de malformations associées comme lors de toutes les irradiations : surdi-mutité, cataracte congénitale, bec de lièvre et autres anomalies semblables à celles provoquées par certaines viroses et qui sont actuellement bien connues.

Parmi les complications plus lointaines, il nous faut encore citer le risque de cancérisation des thyroïdes foetales : DWIGHT, CLARK et DUFY (31) qui rapportent des cas de cancer de la thyroïde dans des cas voisins à ceux que nous exposons, mais où les enfants ont été directement irradiés pour traitement de lésions du thymus.

Les risques d'une hémopathie ne sont pas non plus négligeables. Lors de la thérapeutique au radioiode de la mère, l'enfant reçoit pratiquement la même dose de radiations que celle-ci et ses organes hématopiétiques y sont encore plus sensibles (87, 99, 100).

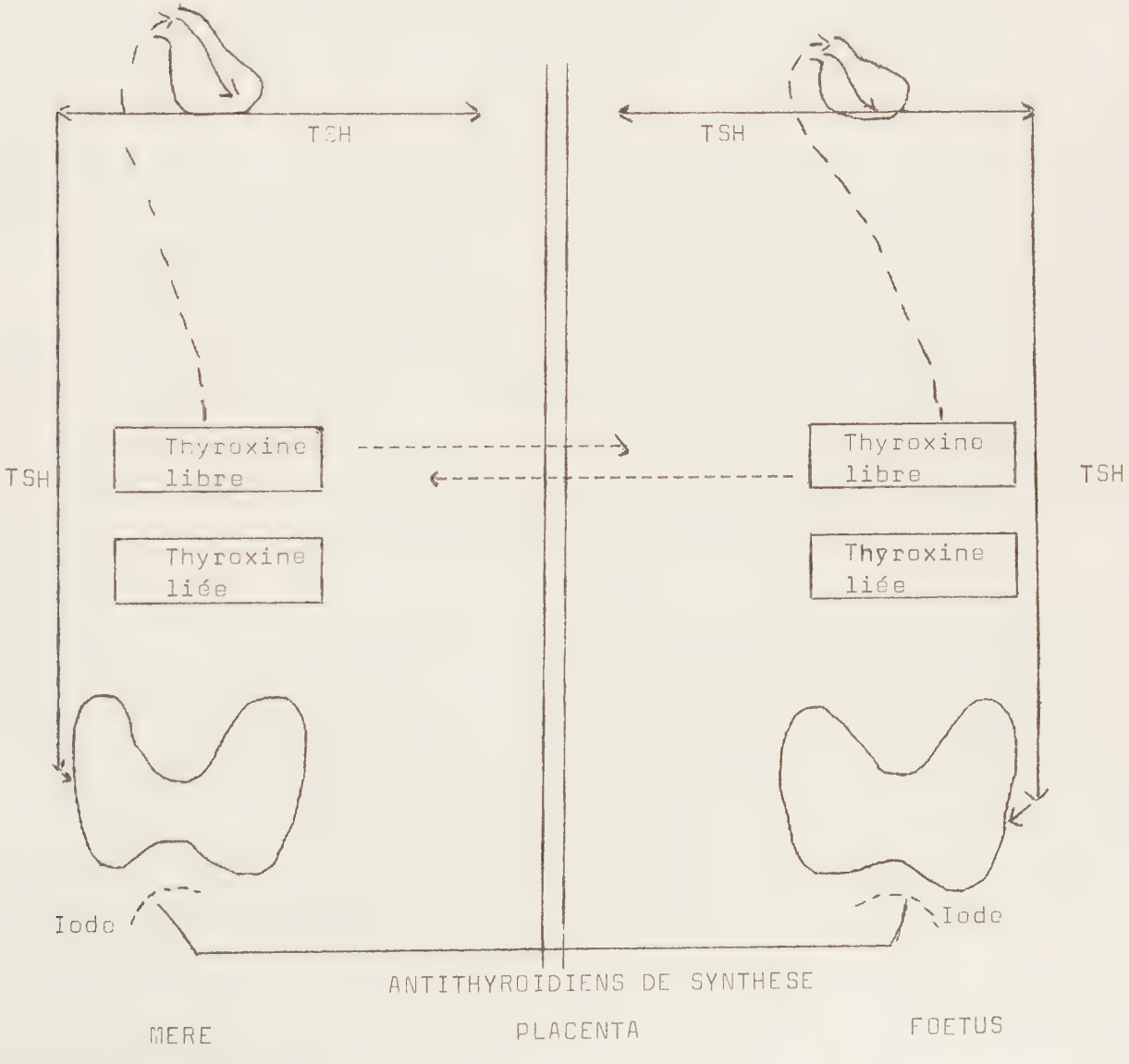
Le risque de mutation génétique, quoique moins bien étudié - HALNAN (48) - est certain. La seule étude faite sur l'homme le fut sur les enfants japonais nés de mères irradiées à la suite des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. Il n'a pas été trouvé de lésions génétiques jusqu'à présent, mais les généticiens en attendent dans les générations futures.

En conclusion, si l'utilisation de l'iode radioactif peut être une méthode thérapeutique, dont il ne nous appartient pas ici de discuter tous les avantages et inconvénients : dans le cas précis de l'association hyperthyroïdie et grossesse, cette méthode doit être écartée tant pour le diagnostic, que pour la thérapeutique.

Il restera à la disposition du thérapeute deux méthodes de choix : les antithyroïdiens de synthèse et la thyroïdectomie subtotale.

LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE
LEUR ACTION SUR LA MERE ET SUR LE FOETUS

Les antithyroïdiens de synthèse passent facilement à travers la barrière placentaire, ce qui réduit l'utilisation de l'iode tant par la thyroïde maternelle, que par la thyroïde foetale. Lors d'un surdosage par les antithyroïdiens, celui-ci touche autant la thyroïde foetale que la thyroïde maternelle. L'hyperplasie de la thyroïde foetale en découle. Cette hyperplasie est due à une augmentation considérable du taux de TSH foetal.



C) LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE

Depuis les travaux d'ASTWOOD (3-4) en 1943, ce sont les antithyroïdiens de synthèse : thiourée, méthylthiouracile et propylthiouracile qui sont le plus fréquemment employés, ils ne le sont cependant pas sans inconvénients. Nous avons nous-mêmes utilisé méthyl et propylthiouracile.

1) Du point de vue expérimental, les études de CAREN (21) et KJERULF-JENSEN (63) sur le foetus de la rate ; KREMENTZ (65) sur le foetus du lapin et GOLDSMITH (45) sur le cobaye, permettent de démontrer, que les antithyroïdiens de synthèse ont une action certaine sur la thyroïde foetale. Les antithyroïdiens en effet passent à travers la barrière placentaire ; il y aurait une augmentation de la thyroïde foetale qui, pour les uns, serait due à une hypothyroxinémie maternelle d'origine thérapeutique et qui, pour d'autres, serait due à l'effet direct de la drogue. Ce ne serait cependant qu'un inconvénient mineur (auquel il est facile de pallier par l'administration d'hormones thyroïdiennes) et transitoire, cessant lors de l'arrêt du traitement par les thiodérivés.

2) Ces faits sont corroborés par les observations de maints cliniciens : DAVIS et FORBES (29) décrivent le cas d'une femme enceinte qui, dès le diagnostic de grossesse posé, reçut 0,2 g de thiouracile tous les deux jours jusqu'au 6° mois de la grossesse quand elle mourût subitement et ce pour une cause inexpliquée. Le foetus présentait une thyroïde hypertrophiée et hyperplasiée ; ces auteurs ont attribué le goître à

l'action du thiodérivé employé sur la thyroïde foetale, plutôt qu'à un manque de thyroxine maternelle ; la mère ne présentait en effet aucun signe de myxoedème. FREIESLEBEN et KJERULF-JENSEN (41) décrivent le cas d'une hyperplasie thyroïdienne chez un foetus dont la mère avait reçu du méthylthiouracile jusqu'au 5° mois de la grossesse : interruption de la grossesse pour cardiopathie. ELPHINSTONE (34) rapporte le cas d'un enfant présentant des signes d'hypothyroïdie ; la mère avait reçu 0,2 g de méthylthiouracile, deux fois par jour, pendant toute la grossesse. L'auteur a suivi l'enfant pendant plus d'un an : il présentait outre un aspect myxoedémateux, un développement psycho-moteur retardé. Cet état ne s'améliora guère malgré le traitement à partir de l'âge de 12 mois par les extraits thyroïdiens. Dans ce dernier cas, la mère, elle aussi, était devenue "myxoedémateuse" (son métabolisme de base était à - 5 % et la cholestérolémie à 375 mg pour 100 ml). MORRIS (76) publie également un cas de mère ayant reçu 0,1 gr de méthylthiouracile par jour après un vain essai thérapeutique par le repos et les barbituriques. L'enfant était normal à la naissance, mais dès le 3° jour, il présentait une thyroïde augmentée de volume, une peau sèche et froide ; sa cholestérolémie était de 312 mg/100 ml et l'ECG notait un bas voltage dans les 3 dérivations standard : là aussi, les auteurs ont porté le diagnostic d'hypothyroïdie. Un traitement par les extraits thyroïdiens - 12,5 cg/jour devait rapidement améliorer l'état de l'enfant, qui à l'âge de un mois semblait normal (cholesterolémie à 88 mgr/100 ml - ECG normal). Par la suite, cet enfant devait présenter un retard statural et psychomoteur attribué à une hydrocéphalie.

KEYNES (61) rapporte le cas d'une femme ayant pris du méthylthiouracile et de la thyroxine pendant la grossesse. L'enfant présentait des troubles respiratoires dus à l'augmentation de volume de sa thyroïde. Cet auteur présente également 6 autres cas de femmes ayant ingéré plusieurs sortes de thiodérivés pendant la grossesse ; les produits de conception étaient anormaux.

Il y avait d'une part :

- 2 goîtreux simples.
- 2 goîtreux crétinoïdes
- 1 crétin sans goître.

d'autre part :

- 1 des mères avait accouché prématurément de deux jumeaux normaux.

SALM (92) cite le cas d'un enfant goîtreux, dont la mère avait reçu un thiodérivé.

PIPER et ROSEN (86) sur 83 traitements par le thiouracile rapportent 6 cas de mortalité foetale et 14 cas de goître infantile qui ont régressé entièrement par la suite.

RILEY (90)rapporte le cas d'un enfant né de mère hyperthyroïdienne, qui avait reçu à partir du 7° mois de la grossesse, 1 gr. de thiouracile par jour pendant un mois, cette dose avait été diminuée progressivement jusqu'à 15 jours avant l'accouchement. A cette époque, tout traitement avait été arrêté. L'enfant présentait à la naissance une augmentation du lobe droit de sa thyroïde et avait l'apparence d'un myxoedéma-

teux congénital. Il devait mourir d'une dyspepsie le 8° jour. L'examen histologique de la thyroïde montrait des vésicules pleines de colloïde, fonctionnellement inactives.

Enfin, MORRA, VIGNOLO et LUTATI (77) ont observé deux goîtres passagers à la suite d'ingestion par la mère de thiouracile.

Si un tel traitement a pu mener à l'hypothyroïdisme infantile, certains auteurs ont observé des cas d'hypersécrétion de TSH : FRISK et JOSEFSSON (42) observent le cas d'une femme qui donne naissance, après traitement par méthylthiouracile, à un enfant sans goître mais qui développe à l'âge de deux mois une exophtalmie. Cette symptomatologie devait régresser trois mois plus tard ; F. et J. considèrent que cette lésion était due à un hyperfonctionnement hypophysaire.

RILEY et SCLARE (90) rapportent deux cas d'hyperthyroïdie proprement dite. Le premier enfant est né à terme d'une mère thyroïdectomisée 9 ans plus tôt pour thyrotoxicose. Cette femme durant toute la gestation devait recevoir 100 mg par jour de thiouracile pour une rechute de sa maladie. A la naissance de l'enfant, on ne décelait pas d'anomalie visible, mais, dès le 9° jour, apparaissait un élargissement de la base du cou accompagné de sudation profuse et d'irritabilité ; malgré un bon appétit, le poids demeurait constant. Après un traitement par le lugol (0,06 ml/jour) et les barbituriques (1,6 mg/jour), tout rentrait rapidement dans l'ordre.

Le second enfant est né avant terme d'une mère primigeste, hyperthyroïdienne traitée par 100 mg par jour de méthylthiouracile associé à 0,1 mg par jour de lévothyroxine. Cet enfant devait mourir trois semaines plus tard, alors que dans l'intervalle, il avait présenté une symptomatologie analogue à celle de l'enfant précédent. Le traitement avait été également le même, mais à doses plus fortes (lugol 0,1 ml trois fois par jour). L'autopsie révélait une augmentation de la glande thyroïdienne. Histologiquement, les vésicules présentaient un aspect uniforme, elles contenaient peu de colloïde, les vacuoles de résorption étaient nombreuses et, enfin, les cellules bordantes étaient cubiques : c'était en somme, un aspect de thyroïde très active.

AARON et SCHNEIERSON (1) rapportent le cas d'un enfant goîtreux né d'une mère traitée par le propylthiouracile à raison de 300 mg par jour pendant les neuf mois de la grossesse. Ces auteurs ont étudié le fonctionnement de la thyroïde du nouveau-né par l'iode 131 (administration d'une dose de 4 microcuries per os) ; 5 heures après le début de l'épreuve, la thyroïde de l'enfant fixait 77 % de la dose d'iode administrée. Ils en concluent que l'enfant était hyperthyroïdien. Un tel taux peut sembler élevé au premier abord, mais ne doit cependant pas être considéré comme une valeur anormale, car d'autres auteurs ont trouvé des valeurs supérieures et considèrent ces résultats, comme étant dus à une hyperthyroïdie, mais à une hyperthyroïdie physiologique chez le nouveau-né.

En conclusion de ces données, il n'y aurait pas de relation entre le type de lésion de la mère et de l'enfant.

Pour RILEY et SCLARE (90) une mère normale ou goîtreuse peut aussi bien donner naissance à des enfants goîtreux (hyper- ou hypothyroïdiens) ou même à des enfants normaux, comme nous le verrons tout à l'heure. Ceci serait dû au fait que la thyroïde foetale aurait une grande affinité pour l'iode que la thyroïde adulte ; alors que le TSH ne traverse pas le placenta, la thyroxine et les thiodérivés le franchissent. Il s'en suit que les substances goîtrigènes empêchent la synthèse de la thyroxine au niveau de la thyroïde foetale, ce qui provoque une hyperproduction de TSH, par conséquent une hyperplasie thyroïdienne. Un facteur héréditaire pourrait également jouer, qui expliquerait les cas où les lésions maternelles et foetales sont identiques. Pour FREIESLEBEN et KJERULF-JENSEN (41) le goître foetal survient comme un phénomène compensateur lorsque l'hyperthyroïdie de la mère a été trop déprimée par les antithyroïdiens de synthèse. A cette affirmation cependant peut s'opposer le cas rapporté par HEPNER et GALVESTONE (50) : il s'agit d'un enfant goîtreux transitoirement, dont la mère après traitement par le propylthiouracile présentait un métabolisme de base qui n'a jamais été abaissé en-dessous de + 15 % : cette femme n'était donc pas myxoedémateuse. H. et G. considèrent que les goîtres infantiles sont dus à l'absence d'administration d'iode sous quelque forme que ce soit et ils concluent :

- D'une part que les antithyroïdiens gènent (par un mécanisme inconnu) la transmission d'iode au foetus,
- D'autre part que l'iode serait nécessaire pour empêcher la formation de TSH en excès.

Nous avons observé un cas de goître congénital probablement en rapport avec le traitement de la mère.

3) Il semble donc que lorsque l'activité thyroïdienne maternelle grâce à la thérapeutique est redevenue normale, ou lorsqu'elle est diminuée, la réaction foetale aux antithyroïdiens de synthèse peut produire un goître. Ce ne sont là cependant que des exceptions. Dans le plus grand nombre de cas, les enfants naissent normaux. Dans les cas que nous avons rapportés, sur 4 traitements par les thiodérivés, deux femmes accouchèrent de trois enfants normaux.

STROUSE et DRABKIN (97) rapportent le cas d'un enfant, dont la mère fut traitée pendant les 55 derniers jours de la grossesse par du thiouracile; cliniquement, l'enfant était normal et se développait normalement.

WILLIAMS (102) décrit les cas de 5 femmes traitées par du thiouracile pendant la grossesse ; les enfants naquirent à terme et normaux.

ASTWOOD (5) décrit le cas de 3 femmes traitées par du propylthiouracile, dont les enfants naquirent normaux.

BELL (11) cite le cas de 21 femmes, qui ont également été traitées par du propylthiouracile (avant d'être thyroïdectomisées). Sur les 15 femmes qui avaient déjà accouché lors de la publication de son travail, 10 d'entre-elles avaient mis au monde 11 enfants normaux.

EISENBERG et CAREN (33, 21) rapportent chacun un cas semblable : les deux enfants étaient normaux.

WHITELAW (101) rapporte deux cas de femmes ainsi traitées aux antithyroïdiens de synthèse : l'un des enfants était normal l'autre était un monstre anencéphale, mais dont le thyroïde était normale.

LEDERER (70) cite le cas de 17 basedowiennes enceintes qui reçoivent des thiodérivés pendant la grossesse sans inconvénient pour les enfants.

ASTWOOD (6) traite 19 femmes de cette manière : tous les enfants sont normaux.

ENGSTROM et KYDD (35) rapportent 5 cas de femmes traitées par le propylthiouracile : 3 d'entre-elles mirent au monde des enfants normaux, la 4° accoucha d'un enfant goîtreux et la 5° fit une fausse-couche.

Ces mêmes auteurs rapportent le cas de 3 femmes traitées par la thiourée et une autre par du propylthiouracile associé à du lugol. Les 4 enfants étaient normaux.

BICHOVSKAJA (16) rapporte 3 cas de thyrotoxicose associée à la grossesse. Ses patientes furent traitées par le méthylthiouracile seul. Les enfants naquirent normaux et le demeurèrent pendant tout le temps qu'elle les suivit (18 mois à 4 ans selon le cas).

ZUKOWSKI (106) constate que sur 20 femmes hyperthyroïdiennes et enceintes, traitées par du méthylthiouracile, 10 d'entre-elles donnèrent naissance à 12 enfants normaux et sans goître.

Contrairement à ce qu'avait pu affirmer FREIESLEBEN et KJERULF-JENSEN (41) nous pouvons remarquer que dans la majorité des cas cités, malgré l'absence de thérapeutique iodée, les enfants peuvent naître absolument normaux, mais - et il nous faut l'ajouter tout de suite - les drogues goîtrigènes ne doivent être données qu'à des doses faibles.

Si nous avons vu jusqu'ici l'action des antithyroïdiens de synthèse sur le foetus, il nous faut, à présent, considérer leur action sur l'organisme maternel.

Ils réduisent d'une part, comme c'est leur but, l'hyperthyroïdie de façon plus ou moins parfaite. Mais ils peuvent aussi aller au delà et provoquer un myxoedème. Les cas de rechute ne sont pas rares non plus. Ainsi pour WILLIAMS et ASPER (103) 70 % des malades font des rechutes dans les deux mois et 88 % dans les trois mois. Enfin, la formule sanguine de telles malades doit être surveillée de très près : une anémie souvent mégaloblastique étant toujours à craindre, de même qu'une agranulocytose.

Il n'y a cependant pas de sensibilité particulière de la femme enceinte à cette thérapeutique.

4) En dernier lieu, il nous reste à considérer le passage des antithyroïdiens de synthèse dans le lait maternel.

Ce phénomène fut retrouvé expérimentalement par FREIESLEBEN (41) et HUGHES (54) qui ont constaté que de jeunes rats, nourris par des mères recevant des thiodérivés, présentaient des troubles de la croissance et une thyroïde augmentée de volume. L'alimentation par du lait de rate ne recevant pas ces médicaments faisait rapidement cesser les troubles. Ceci est donc également un inconvénient de ces produits. L'allaitement doit donc être absolument contre-indiqué lorsque la mère continue de recevoir des thiodérivés après la délivrance, car ces médicaments sont excrétés en grande quantité dans le lait maternel pouvant provoquer ainsi des goîtres foetaux, transitoires, puisque l'arrêt de la lactation entraîne la régression du goître.

En conclusion, si beaucoup d'auteurs refusent une place primordiale aux antithyroïdiens de synthèse, de nombreuses références attestent leur efficacité et leur innocuité lorsqu'ils sont maniés avec prudence. Il faut proscrire les doses trop fortes susceptibles d'induire un hypothyroïdisme bien plus dangereux pour la grossesse que l'hyperthyroïdie et susceptible d'entraîner également de nombreux troubles chez l'enfant. La posologie restera donc faible de l'ordre de 25 à 100 milligrammes par jour et sera encore diminuée ou même arrêtée dans les dernières semaines de la grossesse puisque l'on considère que c'est à cette époque surtout que les drogues goîtrigènes ont une répercussion passagère sur la thyroïde foetale. Il faudra donc se contenter d'un retour du métabolisme de base à un

chiffre voisin de + 20 %. Signalons enfin, que nous n'avons pas pu retrouver, aussi bien parmi nos huit cas que dans la littérature, des troubles imputables aux thiodérivés en dehors des lésions passagères de la glande thyroïde du foetus.

Lorsque l'hyperthyréose est trop sévère ou lorsque malgré le traitement par les antithyroïdiens de synthèse l'hyperthyroïdie demeure incontrôlée, il nous faudra avoir recours à la thyroïdectomie, mais là encore les antithyroïdiens de synthèse devront servir comme traitement préparatoire à l'intervention.

TABLEAU RECAPITULATIF DU TRAITEMENT PAR LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE

AUTEURS	DATE	NOMBRE TOTAL CAS	NOMBRE GR. A TERME	NOMBRE ACCID. GROSS.	ENFANTS NORMAUX	ENFANTS ANORMAUX	TRAITEMENT
VIS FORBES 29)	1945	1	-	1 Décès	-	1 Foet. goîtr.	Thiouracil
TWOOD 5)	1946	3	3	-	3	-	Propylthio racile
ROUSE 97)	1946	1	1	-	1	-	Thioura- cile
LLIAMS 102)	1946	3	3	-	3	-	Thioura- cile
EIESLEBEN 41)	1947	1	1	-	-	1	Méthylthi- ouracile
ISK 42)	1947	1	1	-	-	1 exopht.	Méthylthi- ouracile
ITELAW 101)	1947	3	2	1 avort.	2	1 anen- céph. Ø Goît.	Thioura- cile
REN 21)	1949	1	1	-	1	-	Thioura- cile
GENBERG 33)	1950	1	1	-	1	-	Propylthi- ouracile
TWOOD 6)	1951	19	16	3 acc. prémat.	22	-	Propylthi- ouracile
GSTROM 35)	1951	9	8	1 avort.	6	1 hyperth; 1 goître	Méthyl- Propylthio racile Lugol
ONER 50)	1952	1	1	-	-	1 goître	Propylthi- ouracile
YNES 51)	1952	19	20	2 prémat.	14	1 goître 2 g.simple 2 g.crét. 1 crét.ss goître	Thiodérivé

AUTEURS	DATE	NOMBRE TOTAL CAS	NOMBRE GR. A TERME	NOMBRE ACCID. GROSS.	ENFANTS NORMAUX	ENFANTS ANORMAUX	TRAITEMENT
DERER 70)	1952	17	17	-	17	-	Propylthi-ouracile
YE 94)	1952	1	2	-	-	1 mort-né 1 goître	Propyl+iod thiouracil
PHINSTONE 34)	1953	1	1	-	-	1 hypo-thyr.	Méthylthio racile
RRIS 76)	1953	1	1	-	-	1 hypo-thyr.	Méthylthi-ouracile
LM 92)	1954	1	1	-	-	1 goître	Méthylthi-ouracile
RON 1)	1955	1	1	-	-	1 goître	Propylthi-ouracile
CHOVSKAJA 16)	1956	3	3	-	3	-	Méthylthi-ouracile
LEY 90)	1957	3	2	1 prématuré	-	1 mort 1 hyperth. 1 hypoth.	Méthylthio Thiouracil Thiouracil
KOWSKI 106)	1957	20	11	1 avort.	12	1 mort-né	Méthylthi-ouracile
RRA 77)	1959	2	2	-	-	2 goîtres	Thiouracil
WE 49)	1962	37	19	5 avort. 1 prémat. 1 césar.	17	1 crétin 1 goître	Méthylthio Carbimazol Perchl. de potassium
EENMANN 47)	1962	3	1	2 prémat.	3	-	Propylthi-ouracile
T O T A U X		153	119	19	105	27	

Pour le total de 153 grossesses, il y a 17,6 % d'enfant anormaux ou décédés et 12,2 % accidents de grossesse.

Pour faire ce tableau nous n'avons retenu que les cas analysés sérieusement par les auteurs. Nous n'y avons pas inclu les compilations, dont nous avons pu faire état par ailleurs, car nous aurions alors retrouvé souvent les mêmes cas cités dans des statistiques différentes et ce plusieurs fois de suite.

Enfin nous n'avons pris en considération que les cas postérieurs à l'année 1943 (3-4).

D) LA THYROÏDECTOMIE SUBTOTALE

La thyroïdectomie subtotale sera réservé de préférence aux cas irréductibles par le traitement antithyroïdien, et cela, seulement avant le 6° mois de la grossesse, ou, s'il n'est vraiement pas possible de faire autrement. Dans les huit cas que nous avons décrits, l'intervention chirurgicale ne fut pratiquée qu'une fois pendant la grossesse (cas 8).

Cette opération est le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale, et quelquefois même sous hypothermie. HOFFENBERG (53) rapporte le cas d'une jeune femme présentant une crise thyréotoxique sur laquelle les antithyroïdiens de synthèse n'avaient aucune action et qui ne put être opérée et sauvée, pense l'auteur, que grâce à l'hypothermie. Il nous faut cependant noter que cette femme avorta quelques jours après l'opération d'un foetus âgé de 4 mois.

La période la plus favorable pour l'intervention se situe aux environs de la 12° semaine de grossesse. L'expérience prouve que le risque d'avortement est, à ce moment-là, bien moindre que durant le premier trimestre.

1) Avant la découverte des antithyroïdiens de synthèse la thyroïdectomie subtotale était pratiquement le seul traitement valable lors des atteintes sérieuses.

Les dérivés iodés, dont nous évoquerons l'utilisation, par après, ne pouvaient, en effet, guère suffire comme traite-

ment de fond. Ce pourquoi, MUSSEY (78) en 1926, FAHRNI (37) en 1930, de même que CLUTE et DANIELS (25) la même année, ainsi que CRILE (26) en 1932, prônaient tout particulièrement laméthode chirurgicale, car, disaient-ils, elle donne des résultats définitifs (surtout excellents dans le cas d'adénome toxique) et rapides.

Mais plus près de nous, KEYNES (61), rapporte 21 cas d'hyperthyroïdie opérés entre les 3° et 7° mois : il en a résulté 20 enfants normaux, 1 seul mort-né.

DAILEY et BENSON (28) optent pour cette méthode, de même que MAC LAUGHLIN et MAC COOGAN (72) qui rapportent 8 cas de thyroïdectomie avec cependant une mort foetale et deux morts maternelles.

HAWE (49) pour sa part, a traité par cette méthode 33 patientes : 31 de ces femmes étaient déjà hyperthyroïdiennes avant la grossesse, 12 d'entre elles prenaient déjà des antithyroïdiens au début de la gestation. Le traitement préopératoire ne fut fait que dans 31 cas : 27 patientes reçurent du méthylthiouracile puis du lugol pendant 1 à 2 semaines, les 4 autres reçurent du perchlorate de potassium. L'opération réussit dans tous les cas et 32 femmes accouchèrent à terme d'enfants normaux ; un seul enfant était mort-né : il présentait des malformations incompatibles avec la vie. La majorité des interventions fut pratiquée pendant le second trimestre (26 opérations) : 2 le furent pendant le premier trimestre et 5 durant le 3°. Cet auteur considère avec BELL et HALL (12) qu'il est sage de prévoir

habituellement une thérapeutique postopératoire palliative, cependant dans 26 des cas cités plus haut, ce traitement ne fut pas employé. Il n'y eut cependant aucune suite "fâcheuse à cet oubli".

2) La thyroïdectomie subtotale n'a pas la faveur de tous les auteurs (PERRAULT et LEFEVRE (83) car, à la suite de l'opération, il peut se faire une hyperproduction réactionnelle de TSH dangereuse pour une thyroïde foetale ; ce que ne semblent pas confirmer les 33 cas de HAWE (49) cités ci-dessus et qui ne fut pas retrouvé non plus par l'expérimentation de KNOBIL et NICKITOWITCH (64). Ces auteurs ont étudié la rate gestante : l'hypoectomie de même que la thyroïdectomie de la mère sont sans influence sur le foetus.

Il faut aussi noter qu'il est plus facile de proposer une thérapeutique médicale à une malade que de lui proposer une intervention chirurgicale, dont elle ne veut pas toujours comprendre la nécessité et, qui de ce fait, est souvent refusée. Nous avons nous-mêmes pu observer cette attitude dans le cas 3.

En conclusion, l'opération est le plus souvent banale et se pratique comme chez les malades, qui ne sont pas enceintes. Les risques opératoires n'y sont pas plus grands surtout lorsqu'un traitement préopératoire efficace a été institué durant les semaines précédant l'intervention.

3) Ceci nous conduit à discuter du traitement préopératoire.

Nous ne reviendrons pas sur la thérapeutique par les antithyroïdiens de synthèse pour mieux nous attacher aux autres modalités de cette thérapeutique. Nous pensons là aux dérivés iodés associés ou non aux sédatifs d'une part, d'autre part au perchlorate de potassium, qui semble également depuis 1960 donner des résultats tout aussi satisfaisants. Dans les atteintes très légères, ces médications seules peuvent d'ailleurs suffire à enrayer la maladie. C'est depuis 1923 que PLUMMER et BOOTHBY (78) ont prôné la thérapeutique par les dérivés iodés (le plus souvent de lugol à 5 %). Cette thérapeutique n'est pas cependant sans inconvénient, car il est un risque minime d'hypothyroïdisme maternel et de goître foetal. SAYE (94) rapporte le cas de deux jumelles, dont la mère avait reçu lors des 5 derniers mois de la grossesse, du lugol : l'un des enfants présentait une augmentation simple du volume de la thyroïde, l'autre était mort-né. Extérieurement le cadavre semblait normal, l'autopsie cependant révélait une thyroïde augmentée de volume et de poids, dont la surface de section était uniforme, ferme et homogène, quant à son examen histologique, il révélait des vésicules vides, séparées par un tissu de soutien lâche dans lequel se trouvaient de nombreux capillaires.

PETTY et DI BENEDETTO (85) décrivent le cas d'un enfant goîtreux, dont la mère avait pris de l'iode minéral.

BONGIOVANNI (17), BECKER et SUDDUTH (10), ANDERSON et BIRD (2) décrivent des cas analogues.

MARTIN (73) a, lui aussi, vu dans ses services deux enfants goîtreux et crétins nés de mères ayant ingéré des médicaments à base d'iodure de potassium pendant leur grossesse ; il faut signaler, que ces femmes présentaient un goître simple et qu'elles avaient été traitées par les dérivés iodés, non pas pour cette affection, mais en raison d'un asthme.

Là aussi, les résultats sont discordants. En effet, YOAKAM (104) a traité 35 femmes par des dérivés iodés et 34 d'entre elles le furent sans inconvénient.

JAVERT (57) a également traité 18 cas par le lugol, il s'ensuivit 13 accouchements d'enfants normaux, mais il y eut en outre 5 avortements thérapeutiques.

Le traitement par l'iode minéral n'est donc pas à rejeter de prime abord, à condition qu'il soit de courte durée , donc en tant qu'adjuvant aux autres antithyroïdiens. Les doses utilisées seront de l'ordre de 4-5 gouttes de la solution de lugol à 5 %, par jour, la durée d'utilisation étant de une à deux semaines. Quant aux barbituriques, à doses modérées, ils ne semblent pas présenter d'inconvénients.

TABLEAU RECAPITULATIF DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

Afin de pouvoir comparer ce tableau au tableau précédent, nous ne prendrons en considération que les thyroïdectomies faites après 1943, époque à laquelle, comme nous l'avons déjà dit, les thiodérivés firent leur apparition.

AUTEURS	DATE	NOMBRE TOTAL CAS	NOMBRE GR. A TERME	NOMBRE ACCID. GROSS.	ENFANTS NORMAUX	ENFANTS ANORMAUX	TRAITEMENT PREOPERAT.
C LAUGHLIN 72)	1943	8	5	2 décès mat.	5	2 foet. 1 mort-né	-
HEY 68)	1947	8	8	-	8	-	-
SSEY 80)	1948	1	1	-	1	-	-
LL 11)	1950	15	10	1 Av.5° m. 2 ac.prém. 1 préécl. 1 césar.	11	2 av.déc. 1 macéré 1 mort-né 1 malform.	Propyl-thiouracile
YNES 61)	1952	21	21	-	20	1 mort-né	16 lugol 2 propyl-thiour.
UFE 69)	1956	1	1	-	1	-	-
CHOVSKAJA 16)	1956	4	4	-	4	-	Méthyl-thiourac.
FFENBERG 53)	1961	1	-	1 cris. thyr.	-	1 avort.	Thiodéri-vés
AWE 49)	1962	33	32	-	32	1 mort-né	-
T O T A U X		92	82	8	82	11	

Sur 92 grossesses, il y a 8 accidents de grossesse, soit 8,69 % et 11 enfants anormaux ou morts, soit 11,95 %.

CONCLUSION

1) L'association de la grossesse et de l'hyperthyroïdie est un phénomène rare, dont la fréquence est de 3 grossesses pour 100 malades hyperthyroïdiennes. Nous-mêmes avons retrouvé cette association dans 8 observations sur 243 cas d'hyperthyréose chez des femmes âgées de 20 à 45 ans, soit dans 3,3 % des cas.

2) Pour la plupart des auteurs l'influence de la grossesse sur une hyperthyroïdie n'est pas défavorable : cependant parmi nos 8 observations, nous avons retrouvé 5 cas où l'hyperthyréose semble avoir été aggravée.

3) Le retentissement de l'hyperthyroïdie sur la gestation entraînerait, d'après la littérature, un pourcentage accru d'avortements et de toxémies gravidiques. Ce pourcentage diminue à la suite d'une thérapeutique bien conduite. Le pronostic foetal est moins favorable, la mortalité pouvant atteindre 30 %. Ce pronostic est lui aussi nettement amélioré par la thérapeutique.

4) Le traitement de l'hyperthyroïdisme au cours de la grossesse n'exige pas l'interruption de cette dernière, mais il faut s'efforcer de réduire l'hyperthyréose. Cette hyperthyroïdie n'est pas, a priori une indication d'interruption de grossesse.

5) Le traitement de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse comporte les modalités suivantes :

a) L'iode radioactif est contre-indiqué. Toutefois son administration fortuite, avant le troisième mois de la gestation, n'entraînerait pas de troubles.

b) Les sédatifs à base de barbituriques sont indiqués dans le cas d'hyperthyroïdie légère.

c) Le traitement de choix est constitué par les antithyroïdiens de synthèse, dont la dose journalière ne doit pas dépasser 100 milligrammes. Ce traitement visera à maintenir une élévation du métabolisme de base aux environs de + 20 à + 30 %. Lors du dernier trimestre de la grossesse, cette thérapeutique pourrait être avantageusement arrêtée afin d'éviter un goître infantile qui cependant est le plus souvent passager. Ces goîtres semblent être pour l'enfant le seul inconvénient des antithyroïdiens, des effets tératogènes n'ayant jusqu'à présent jamais été signalés.

6) Dans les cas où les antithyroïdiens de synthèse ne donnent pas un résultat susceptible de permettre la poursuite d'une grossesse jusqu'à terme, il faut avoir recours à la chirurgie. L'intervention chirurgicale, après préparation médicale, doit être pratiquée de préférence avant le 6° mois de la grossesse ; elle est en général bien tolérée.

VU
STRASBOURG, le 5 octobre 1963

LE PRESIDENT DE THESE
SIGNE : J. STAHL.

VU
STRASBOURG, le 9 octobre 1963

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
SIGNE : R. FONTAINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 11 octobre 1963

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE
SIGNE : J.F. ANGELLOZ

B I B L I O G R A P H I E

1. - AARON, H.H., SCHNEIERSON, S.J., SIEGEL, E. - Goiter in newborn infant due to mother's ingestion of propylthiouracil.
JAMA 159 (1955), p.848 - 850.

2. - ANDERSON, G.S. - BIRD, I. - Congenital iodide goiter in twins.
LANCET 2 (1961), p.742 - 743.

3. - ASTWOOD, E.B. - Treatment of hyperthyroïdism with thiouracil.
JAMA 122 (1943), p.78-81.

4. - ASTWOOD, E.B. - Chemical nature of compounds which inhibit function of the thyroïd gland.
J. Pharmacol. and exper. therap. 78 (1943), p.79-89.

5. - ASTWOOD, E.B. and VANDER LAAN, W.P. - Treatment of hyperthyroïdism with propylthiouracil.
Ann. Int. Med. 25 (1946), p.813 - 815.

6. - ASTWOOD, E.B. - The use of antithyroid drugs during pregnancy.
J.Clin. Endocrinal. 11 (1951), p.1045-1056

7. - AVANZINI, S., MARINONI, U. - Considerazioni Sudi un caso di ipertiroïdosmo trattato con iodie radioattivo (I 131) in gravidanza,
Minerva Ped. 12 (1960), p.152 - 154.

8. - BAER, J. - Basal metabolism in pregnancy and the puerperium.
Am. J. Obstet. Gynec. 2 (1921), p.249.

9. - BECK, B. - Struma und Schwangerschaft,
Beitr. Z. Klin. Chir. 80 (1912), p.73 - 82

10. - BECKER, W.F., SUDDUTH, P.G. - Hyperthyroïdism and pregnancy.
Ann. Surg. 149 (1959), p.867-874.

11. - BELL, G.O. - Hyperthyroïdism pregnancy and thiouracil drugs.
JAMA 144 (1950), p.1243-1246.

12. - BELL, G.O. - HALL, J. - Hyperthyroïdism and pregnancy,
Med. Clin. North Amer. 44 (1960), p.363 - 367.

13. - BENSON, R.C. - Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy.
G.P. 22 (1960), p.116 - 124

14. - BENSON, R.C. - PICKERING, D.E., KONTAXIS, W.E. , FISHER, D.A. Thyroïd function in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 14 (1959) p.11 - 20.

15. - BERTHAUX, P., COLAS-BELCOUR, J.F., LEMARCHAL, J. et VIGNALOU J. - Traitement des hyperthyréoses.
Thérapie 12 (1957) p.136 - 148.

16. - BICHOWSKAJA, E.E. - The treatment of gravid patients with a toxic goiter.
Prob. Endokrinol Gormonoterapii 2 (1956), p.38-43
in Excerpta Medica Int. Med. 11 (1957), n°3700.

17. - BONGIOVANI, A.M. - EBERLEIN, W.R., THOMAS, P.Z., ANDERSON, W.B. - Sporadic goiters of newborn.
J.Clin. Endocr. 16 (1956), p.146-148.

18. - BOURLEZ, G. - L'influence de la Maladie de Basedow sur la grossesse et le produit de conception à propos de deux observations.
Lille, Thèse n°94 (1954).

19. - BRULL, L. - Premier symposium international sur le traitement du goître toxique et des maladies du coeur par l'iode radioactif.
Revue Méd. Liège 17 (1959), p.585.

20. - BOTHE, F.A. - Hyperthyroïdism associated with pregnancy.
Ann. Surg. 101 (1935), p.422-428.

21. - CAREN, R. - The goitrigens in thyrotoxicosis complicating pregnancy, report of 1 case.
J. Clin. Endocrin. 9 (1949) p.903 - 906.

22. - CAINS, M.L., POSER, R.F. - Evaluation of the present status of thiouracil therapy in thyrotoxicosis and report of its use in 22 cases.
Wisconsin M.J. 45 (1946), p.205 - 212

23. - CHAPMAN, E.M., CORNER, G.W. , ROBINSON, D., EVANS, R.D.- Collection of radioactive iodine by human fetal thyroid,
J. Clin. Endocrinol. 8 (1948), p.717-720.

24. - CLEVER, J.E. - Radioactive iodine for hyperthyroïdism administered during early pregancy.
Am. J. Obst. Gynec. 61 (1951), n°1, p.217-219.

25. - CLUTE, H.M., DANIELS, D.H. - Hyperthyroïdism and pregancy.
Amer. J. Med. Sci. 179 (1930), p. 477-480.

26. - CRILE, G. - Diagnosis and treatment of diseases of the thyroïd gland.
Philadelphia Saunders (1932), p.374

27. - CRILE, Jr.G. - Practical aspects of thyroïd disease,
Rowland Philadelphia Saunders (1949), p.216

28. - DAILEY, M.E. - BENSON, R.C. - Hyperthyroïdism during pregnancy,
Surg. Gynec. Obstet. (1952), p.1o3-109

29. - DAVIS, L.J., FOWLS, W. - Thiouracil in pregnancy,
Lancet 249 (1945), p.740-742.

30. - DAUVERT, J.A. - Le couple thyroïde ovaire. Son comportement dans quelques états pathologiques,
Paris TATB, thèse n°439 (1951), 46 P.P.

31. - DUFFY, B.J. - Radiation cause thyroid cancer.
J. Clin. Endocr. 17 (1957), p. 1383-1384.

32. - DWIGHT, Clark cité dans UHLMANN, E.M. - Cancer of the thyroïd and irradiation.
JAMA 161 (1956), p.504.

33. - EISENBERG, L. - Thyrotoxicosis complicating pregnancy.
New-York J.Med. 50 (1950) n° 13, p.1618-1619.

34. - ELPHINSTONE, N. - Thiouracil in pregnancy its effects on fetus.
Lancet 264 (1953), n°6774 p.1281-1283.

35. - ENGSTROM, W.W., KYDD, D.M., PETERS, J., MAN, E.B. - The precipitable iodine of serum in pregnancy complicated by disorders of the thyroïd.
J. Clin. Invest. 30 (1951), p.151 - 160.

36. - ENGSTROM, W.W. - Thyroid function in pregnancy.
Post Grad. Med. 27 (1960) p.180-183

37. - FAHRNI, G.S. - Pregnancy complicating hyperthyroïdism and following thyroïdectomy,
Canad. I.A.J. 23 (1930), p.645 - 647.

38. - FALLS, F.H. - Hyperthyroïdism complicating pregnancy,
Am. J. Obst. 17 (1929); p.536-549.

39. - FRAZIER, C.H. et ULRICH, H.F. - Pathology of the thyroïd gland complicating pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 24 (1932), p.870 - 879.

40. - FREEDBERG, I.M., HANOLSKY, M.W., FREEDBERG, A.S. The thyroïd gland in pregnancy.
New English J. Med. 256 (1957), p.505-510 et 551-555

41. - FREIESLEBEN, E., KJERULF JENSEN, K. - The effect of derivatives on fetuses and infant.
J.Clin. Endocr. 7 (1947), p.47 - 51.

42. - FRISK, A.R., JOSEFSSON, E. - Thiouracil derivatives and pregnancy.
Acta Med. Scandinav. 128 (1947) supp. 196, p.85-91.

43. - GARDINER HILL, H. - Pregnancy simple goiter and Graves disease.
Lancet 1 (1929) p.120 - 124.

44. - GOLDBERG, R.C., CHAIKOFF, I.L. - Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine.
AMA Arch. Path. 53 (1952), p.22 - 28.

45. - GOLDSMITH, E.D., GORDON, A.S., CHARIPPER, H.A. - An analysys of the effects of continued thiourea treatment in pregnancy and on the development of the offspring in the rat.
Amer. J. Obstet. Gynec. 49 (1945), p.197 - 206.

46. - GRUMBRECHT, P. - Die Anwendung von Schildrüsenpräparaten bei Perioden Störungen,
Zentrabl. f. Gynäk.63 (1939), p. 1942 - 1948

47. - GREENMAN, G.W., GABRIELSON M.O. HOWARD-FLANDERS J., WESSEL N.A. - Thyroïd dysfunction in pregancy.
New England Journal of Med. 267 (1962 p.426 - 431.

48. - HALNAN. - Rev. Méd. Liège 17 (1959), p. 585 - 600
cf n°89.

49. - HAWE, P. - Pregnancy and thyrotoxicosis.
Brit. Med. J. 5038 (1962), p. 817 - 822.

50. - HEPNER, W.R., GALVESTONE, J. - Thiourea derivatives and the fetus.
Am. J. Obstet. Gynec. (1952), p.869-873.

51. - HERTZ, S. - Progress in clinical endocrinology.
S. Soskin Grunea, Stratten N.Y. (1950)

52. - HODGES, R.E., EVANS, T.C., BRADBURY, J.T., KEETEL, W.C. The accumulation of radioactive iodine by human fetal thyroïds,
J. Clin. Endocrinol. 15 (1955), p.661 - 667.

53. - HOFFENBERG, R., LOUW, J.H., VOSS, T.J. - Thyroidectomy under hypothermia in a pregnant patient with thyroïd crisis.
Lancet 7204 (1961), p.687 - 689.

54. - HUGHES, A.M. - Cretinism in rats induced by thiouracil,
Endocrinology 34 (1944) p.69 - 76.

55. - HYMAN, HT and KESSEL, L. - Studies of exophtalmic goiter and involuntary nervous system relationship to sex life of female.
JAMA 88 (1927), p.2032 - 2034

56. - JAWETT, S.N., SENIOR, B., BRANDO, J.L., HEYMANN, S. Neonatal thyrotoxicosis.
Pediatrics 24 (1959), p.65 - 73

57. - JAVERT, C.T.- Hyperthyroidism and pregnancy.
Am. J. Obst. & Gynec. 39 (1940), p.954-963.

58. - JEFFCOATE, T.N.A. - Principle of gynecology, 177 pp.
London, Butterworth, 1957

59. - JONDAHL, HOWEL, L.D. - Management of pregnancy complicating by toxic goiter, report of a case,
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24 (1948), p.348.

60. - KAPLAN, A.L., SMITH, J.P. - Bull. Sloan. Hosp. Wom.NY - (1959), p. 5-12.

61. - KEYNES, G. - Obstetrics and gynecology in relation to thyrotoxicosis and myasthemia Gravis.
J. Obstet. and Gynec. Brit. Emp. 59 (1952), p.173 - 182.

62. - KIBEL, J. - Hyperthyroïdism and pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 48 (1944), p. 553 - 556.

63. - KJERULF - JENSEN K. - On effect of combined administration of methylthiouracil and iodine on thyroïds of normal rats.
Act. Med. Scandinav. 123 (1946) p.511 - 518.

64. - KNOBIL, E., NIKITOWITCH, M. - Placental transfer of thyrotropic hormone in the rat.
J. Clin. endocr. 15, (1955) p.837.

65. - KREMENTZ, E.T., HOOPER, R.G., KEMPSON, R.L. - The effect on the rabbit fetus of the maternal administration of propylthiouracil.
Surgery 41 (1957), p.619 - 631.

66. - KUSTNER, H. - Basedowische Krankheit in Schwangerschaft.
Zbl. F. Gynäk. 55 (1951) p.578 - 580.

67. - KUHL, M.J. - Thyrotoxicosis and pregnancy.
Am. J. Obst. and Gynec. 80 (1960) p.601 - 610.

68. - LAHEY, F.H., BARTELS, E.C. - Use of thiouracil, thiobarbital and propylthiouracil in patients with hyperthyroïdism.
Ann. Surg. 125 (1947), p. 572 - 581

69. - LAUFE, L.E. - RIKE, P.N. - Uncontrolled thyrotoxicosis, complicating pregnancy.
Am. J. Obst. and Gynec. 71 (1956), p.1351 - 1352

70. - LEDERER, J. - Traitement par les substances thyréostatiques de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse.
Ann. Endocr. 13 (1952), p. 967 - 972.

71. - LIDZ, Th. - Emotional factors in the etiology of hyperthyroidism occuring in relation to pregnancy.
Psychosom Med. 17 (1955), p.420 - 427.

72. - MAC LAUGHLIN, C.W., MC. COOGAN - Hyperthyroïdism complicating pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 45 (1948) p.591 - 603.

73. - MARTIN, M.R., RENTO, R.D. - Iodide goiter with hyperthyroidism in 2 newborninfants.
J. Pediatrics 61 (1962), p.94 - 99.

74. - MAN, E.B., SHAVER, B.M., COOKE, R.E. - Studies of children born to women with thyroïd disease.
Am. J. Obst. et Gynec. 75 (1958), p.728 - 741.

75. - MEANS, J.H. - The thyroid and its diseases, 2nd, ed.
437 pp., Philadelphia, Lippincott, 1948.

76. - MORRIS, D. - Transient hypothyroïdism in a newborn infant,
Lancet 1 (1953), p.1284 - 1285.

77. - MORRA, C. - VIGNOLO, U., LUTATI. - La terapia tiouracila in gravidanza nei suori reflessi sul feto,
Minerva Gynec. 11 (1959), p.467 - 475.

78. - MUSSEY, R.D., PLUMMER, W.A., BOOTHBY, W.M. - Pregancy complicating exophtalmic goiter.
JAMA 87 (1926), p. 1009 - 1011

79. - MUSSEY, R.D. - The thyroïd gland and pregnancy.
Am. J. Obst. and Gynec. 36 (1938) p.529 - 538.

80. - MUSSEY, R.D., HAINES, S.F., WARD, F. - Hyperthyroidism and pregnancy.
Am. J. Obst. and Gynec. 55 (1948) p.609 - 619.

81. - NICKSON, J.J. - Dosimetric and protective consideration for radioactive iodine,
J. Clin. Endocrinol. 8 (1948), p.721 - 731.

82. - PARRY, C.H. - Collections from the unpublished medical writtings of C.H. PARRY, 111 pp., vol.2., London Underwoods, 1825.

83. - PERRAULT, M. - LEFEVRE, Ph. - Thérapeutique des affections thyroïdiennes de la femme enceinte.
Société française de thérapeutique et de pharmacodynamie, SMP, (20 janvier 1962 - 38° année, p.282.

84. - PETERSON, R.R., YOUNG, W.C. - The problem of placental permeability for thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxine in the guinea pig,
Endocrinology 50 (1952), p.218 - 225.

85. - PETTY, C.S., DIBENEDETTO, R.L. - Goiter of the new born, report of an unusual case.
New. Engl. J. Med. 256 (1957), p.1103 - 1105.

86. - PIPER, J., ROSEN, J. - Management of hyperthyroïdism during pregnancy.
Acta Med. Scand. 150 (1955), p.215 - 222.

87. - POCHIN, E.E. MYANT, N.B. CORBETT B.D. - Leukémia following radioiodine treatment of hyperthyroïdism.
Brit. J. of radiology 29 (1956), p. 31 - 35.

88. - PORTIS B., ROTH, H.A. Diagnosis and treatment of hyperthyroïdism associated with pregancy,
JAMA 113 (1939), p.895 - 898.

89. - REVUE MEDICALE DE LIEGE 17 (1959), Premier symposium international sur le traitement du goître toxique et des maladies du coeur par l'iode radioactif. p. 585 - 600.

90. - RILEY, I.D., SCLARE, G. - Thyroid disorders in the newborn.
Brit. Med. J. 5025 (1957), p. 979 - 980.

91. - RUSSEL, K.P. - ROSE, H., STARR, P. - The effects of radioactive iodine on maternal and fetal thyroid functions during pregancy.
Surg. Gynec. Obst. 104 (1957), p.560 - 564.

92. - SALM, R. - Thiouracyl goiter in a newborn.
J. Obst. and Gynec. Brit. Empire 61. (1954), p.831 - 832.

93. - SANDIFORD, J., WHEELER, Th. - The basal metabolism during and after pregancy.
J.B.C.62(1924), p.329 - 352.

94. - SAYL, E.B., WATT, C.H., FOUCHEL, J.C., PALMER, J.I. Congenital thyroid hyperplasia in twins
JAMA 149 (1952) n° 15, p. 1399

95. - SEITZ, L. - Die Störungen der inneren Sekretion in ihren Beziehungen zu Schwangerschaft und Geburt.
Verhandl. Deutsche Ges. f. Gyn. 15 (1913), p.213-475

96. - SILVER, S. - Medical Surgical and gynecologycal complications of pregnancy, 410 pp. Londres, Guttmacher et Rovinsky, 1960.

97. - STROUSE, S., DRABKIN, C. - Hyperthyroïdism in pregnancy treated with thiouracil.
JAMA 131 (1946) p.1494 - 1495.

98. - VALENSI, J.G.,NAHUM.- Action fr l'iode radioactif sur le foetus humain.
Tunisie Med. 36 (1958), p.69 - 70.

99. - VETTER, H., HOFER, R. - Acute leukaemia following radioiodine therapy of thyrotoxicosis, Brit. J. Radiol. 32 (1959), p.263 - 264.

100. - WERNER, S., QUIMBY, E.H. - Acute leukaemia after radioactive iodine therapy for hyperthyroïdism JAMA 165 (1957), p. 1559.

101. - WHITELAW, M.J. - Thiouracil in treatment of hyperthyroïdism complicating pregnancy and its effects on human fetal thyroïd, J. Clin. Endocrinol. 7 (1947), p.767 - 773.

102. - WILLIAMS, R.H. - Thiouracil treatment of thyrotoxicosis results of prolonged treatment, J. Clin. Endocrinol. 6 (1946) p. 1 - 22.

103. - WILLIAMS, R.H., ASPER, S.P., ROGERS, W.F., MYERS, J.D., LLOYD, C.W. - Persistence of remissions of thyrotoxicosis after cessation of thiouracil therapy. U.E.J. Med. 236 (1947), p.737 - 741.

104. - YOAKAM W.A. - The thyroïd gland in pregnancy. Am. J. Obst. and Gynec. 15 (1928), p.617 - 626.

105. - ZAWADOWSKY, B.M. - Zur Frage der Wechelbeziehungen zwischen Schilddrüse und Geschlechte bei Hühnern, Arch. Entwicklungsm. d. Organ. 110 (1927) p.149-182.

106. - ZUKOWSKI W. - Hyperthyroïdism and pregnancy. Pol. Arch. Med. Wewnet 27 (1957), p. 1391 in excerpta Medica 12 (1958), n°5702 - VI Internal. Med.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-